Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Lunedì, 25 agosto 2003** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. **139**

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Linee guida su formazione, aggiornamento e addestramento permanente del personale operante nel sistema di emergenza/urgenza».

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul bando di ricerca finalizzata per l'anno 2003 per i progetti *ex* articolo 12-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra Governo, regioni, province autonome di Trento e di Bolzano, comuni, province e comunità montane sui «Criteri di massima sulla dotazione di farmaci e dispositivi medici di un posto medico avanzato di II livello utilizzabile in caso di catastrofe».

DELIBERAZIONE 12 giugno 2003.

Accordo concernente le modalità di organizzazione dei corsi di formazione per i responsabili tecnici di operazioni di revisione periodica dei veicoli a motore, da adottarsi ai sensi dell'art. 240, comma 1, lettera *h)*, del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, e successive modificazioni.

SOMMARIO

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO.

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Linee guida su formazione, aggiornamento e addestramento permanente del personale operante nel sistema di emergenza/urgenza».

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visti gli articoli 2, comma 2, lettera *b)* e 4, comma l del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992 recante «Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza», che individua le condizioni per assicurare le attività di emergenza sanitaria uniformemente su tutto il territorio nazionale;

Viste le «Linee guida sul sistema di emergenza sanitaria» (pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale* 17 maggio 1996, n. 114), approvate da questa conferenza l'11 aprile 1996, in attuazione del citato decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992, che prevedevano, tra gli altri, che i programmi di aggiornamento e formazione del personale medico, infermieristico e non infermieristico, dipendente o convenzionato con il servizio sanitario nazionale addetti all'emergenza, nonché del personale messo a disposizione dalle associazioni di volontariato, venissero predisposti in un apposito documento, al fine di garantire a livello nazionale una fisionomia unitaria;

Visto il documento di linee guida in oggetto, trasmesso con nota del 12 aprile 2001 dal Ministero della salute, esaminato il 5 giugno 2001 in sede tecnica e per il quale, le regioni chiedevano il rinvio per approfondimenti;

Vista la proposta di accordo, trasmessa con nota del 3 aprile 2003 dalla regione Veneto, a nome del coordinamento interregionale, riformulata sulla scorta di quella trasmessa inizialmente dal Ministero della salute;

Considerato che il 6 maggio 2003 in sede tecnica, i contenuti delle linee guida di cui allo schema di accordo in questione venivano nuovamente rivisti e convenuti tra il Ministero della salute e le regioni, che, a seguito dell'attività istruttoria posta in essere dalla segreteria di questa conferenza, si è pervenuti ad una formulazione definitiva dell'accordo in oggetto;

Considerato che nel corso dell'odierna seduta di questa conferenza, i presidenti delle regioni e delle province autonome hanno espresso avviso favorevole all'accordo;

Acquisito l'assenso del Governo e dei presidenti delle regioni e province autonome, espresso ai sensi dell'art. 4, comma 2 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281; sancisce il seguente accordo tra il Ministro della salute, i presidenti delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano;

Considerato che l'atto d'intesa Stato e regioni sancito da questa conferenza l'11 aprile 1996 sul sistema di emergenza/urgenza, (Repertorio atti n. 131) prevede che i programmi di aggiornamento e formazione del personale medico, infermieristico e non infermieristico, dipendente o convenzionato con il sistema sanitario nazionale (S.S.N.), addetti all'emergenza nonché del personale messo a disposizione dalle associazioni di volontariato, siano predisposti e sviluppati in un apposito documento, al fine di garantire a livello nazionale una fisionomia unitaria dei diversi programmi di formazione e aggiornamento;

Ritenuta la necessità, per la peculiarità e la specificità delle competenze richieste, di poter avere una formazione specialistica specifica sull'emergenza come avviene per altre specialità, e che le singole regioni potranno prevedere iniziative finalizzate alla formazione del medico addetto al sistema di emergenza/urgenza sanitaria;

Valutato che il presente documento intende fornire le indicazioni per la definizione degli obiettivi formativi che le varie figure professionali coinvolte devono conseguire al fine di garantire contestualmente l'uniformità dei percorsi formativi previsti dalle varie realtà regionali; il Ministro della salute, i presidenti delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano convengono sul documento recante «Linee guida su formazione, aggiornamento e addestramento permanente del personale operante nel sistema di emergenza/urgenza» che, allegato sub-*A)* al presente atto, ne costituisce parte integrante.

Roma, 22 maggio 2003

Il Presidente: LA LOGGIA

Il segretario: CARPINO

ALLEGATO *A*

LINEE GUIDA SU FORMAZIONE, AGGIORNAMENTO E ADDESTRAMENTO PERMANENTE DEL PERSONALE OPERANTE NEL SISTEMA DI EMERGENZA/URGENZA

1) PRINCIPI GENERALI

I programmi di formazione e aggiornamento e la relativa certificazione sono definiti dalle Regioni e dalle Province Autonome.
Il personale operante nel sistema dell'emergenza – urgenza deve sostenere un percorso formativo uniforme, prescindendo dall'appartenenza al Servizio Sanitario Nazionale e/o ad Enti, Associazioni di Volontariato.
Restano ferme le rispettive competenze, gli ambiti professionali, nonché la specifica formazione di base di ciascuna figura.
L'obiettivo generale è rappresentato dalla qualità delle cure mediante l'integrazione funzionale ed operativa di ogni settore del sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria (Centrali Operative, Mezzi di soccorso, Punti di Primo Intervento, Pronto Soccorso ospedaliero, Dipartimento di Emergenza – Urgenza e Accettazione di I e II livello). La formazione è lo strumento a disposizione di tutto il personale che opera nel sistema per favorirne l'integrazione.
Costituiscono obiettivi specifici delle presenti linee guida:

- la definizione dei destinatari dei percorsi formativi;
- la definizione dei percorsi formativi ;
- la definizione di un livello di formazione di base specifica e la definizione di un livello di formazione permanente e aggiornamento;
- l'inserimento della formazione del personale dell'emergenza-urgenza sul programma di educazione continua in medicina (ECM), secondo quanto convenuto nell'accordo sancito dalla Conferenza Stato – Regioni nella seduta del 13 marzo 2002 (repertorio atti n. 1667).

1.1 - DESTINARI DEI PERCORSI FORMATIVI

Le tipologie di percorsi formativi adottati nonché i contenuti dei programmi e l'articolazione dei corsi relativi all'area dell'emergenza spesso risultano difformi non solo da una regione all'altra ma anche nell'ambito della stessa regione.
Stante tali diversità, appare opportuno individuare, per tutte le figure che operano nell'emergenza, una formazione di base specifica e un percorso di formazione permanente definendo, a livello regionale, i criteri per la validazione di tali percorsi che devono coinvolgere tutto il personale (medici, infermieri, personale tecnico e volontario) già impegnato nel sistema.

Il personale operante nel sistema dell'emergenza - urgenza sanitaria risulta costituito da figure professionali di diversa estrazione, formazione ed esperienza:

- medici dipendenti del S.S.N.;
- medici convenzionati dell'emergenza territoriale (D.P.R. n.270/2000);
- personale infermieristico dipendente del SSN;

- personale non sanitario dipendente del S.S.N.;
- personale soccorritore volontario e dipendente dai soggetti di cui all'art. 5, comma 3 del D.P.R. 27/03/92;
- altri operatori del ruolo tecnico ed amministrativo del S.S.N.;
- altri operatori del ruolo tecnico di supporto dipendenti e/o volontari che operano presso i soggetti di cui all'art. 5, comma 3 del D.P.R. 27/03/92.

2 - DEFINIZIONE DEI PERCORSI FORMATIVI

E' prevista una formazione di base specifica per tutti gli operatori che vengono inseriti nel sistema di emergenza-urgenza e una formazione permanente per il personale già operante nel sistema. Tale formazione è richiesta al personale sanitario degli enti o associazioni di volontariato eventualmente messo a disposizione per il servizio di emergenza/urgenza nei termini e con le modalità fissate dalle singole Regioni.

2.1 - Organizzazione dei corsi

Per ogni corso sono documentati: i criteri di ammissione, gli obiettivi di apprendimento il metodo, gli strumenti, la durata, il sistema di valutazione .
La formazione viene espletata con alto rapporto docenti /discenti, avvalendosi di procedure didattiche interattive e sessioni pratiche.
I livelli di preparazione raggiunti sono valutati e registrati periodicamente.
I corsi comprendono:
- Parte teorica;
- Parte pratica;
- Valutazione finale complessiva;
- Certificazione

I contenuti dei corsi devono rispettare quanto previsto nelle Linee Guida Internazionali per l'emergenza sanitaria.

2.2 - Destinatari

Il personale operante nel sistema è riconducibile a:
a) Medici;
b) Infermieri;
c) Soccorritori;
d) Tecnici.

a) Medici

- dipendenti del S.S.N.
- convenzionati per l'emergenza territoriale (D.P.R. 270/2000)

a1) Medici dipendenti del S.S.N.

Al fine di garantire una tempestiva, efficace e appropriata risposta del sistema dell'emergenza - urgenza sanitaria, indipendentemente dal livello formativo già acquisito, il personale medico deve ricevere una formazione di base specifica ed una formazione permanente.

1) Livello di formazione di base specifica

I programmi dei corsi hanno lo scopo di raggiungere i seguenti obiettivi clinico-assistenziali e organizzativi e relazionali definiti e condivisi a livello regionale.

Obiettivi clinico-assistenziali

1. conoscenza e gestione delle procedure di triage intra ed extraospedaliero;
2. sostegno di base ed avanzato delle funzioni vitali nell' età adulta e pediatrica;
3. trattamento di base e avanzato nella fase pre-ospedaliera e ospedaliera del paziente traumatizzato nell' età adulta e pediatrica;
4. conoscenza e capacità di attuare i percorsi clinici che garantiscono la continuità delle cure.

Obiettivi organizzativi

1. conoscenza dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale;
2. conoscenza dell'organizzazione del sistema di emergenza urgenza e dei relativi protocolli;
3. conoscenza delle modalità complessive del trasporto sanitario della rete regionale dell'emergenza;
4. acquisizione delle capacità di predisporre e utilizzare i protocolli operativi organizzativi, clinici, ospedalieri e territoriali;
5. conoscenza e capacità di utilizzo dei sistemi di comunicazione e delle tecnologie;
6. conoscenza degli aspetti medico-legali nell'urgenza ed emergenza;
7. conoscenza delle modalità di coordinamento con Enti istituzionali preposti all'emergenza non sanitaria;
8. conoscenza e capacità di gestione di protocolli organizzativi e assistenziali, attivati nell'ambito di maxiemergenze, grandi eventi ed emergenze non convenzionali;
9. conoscenza dei sistemi di autoprotezione e sicurezza.

Obiettivi relazionali

1 acquisizione delle capacità di relazione d'aiuto;
2 conoscenza e metodologia del lavoro di equipe;
3 conoscenza della metodologia per la gestione dello stress e dei conflitti;
4 acquisizione delle capacità di relazione nella comunicazione tra le diverse componenti della rete dell'emergenza.

2) Livello di formazione permanente e aggiornamento

I medici dipendenti del S.S.N. che già operano nel sistema di emergenza - urgenza sanitaria (D.E.A. e/o Pronto Soccorso, Punti di Primo Intervento, Centrali Operative, Mezzi di soccorso, etc.) mantengono per gli aspetti clinici organizzativi e relazionali un livello di formazione permanente e un aggiornamento specifico, mediante appositi corsi.

a2) Medici convenzionati dell'emergenza territoriale (D.P.R. 270/2000)

1) *Livello di formazione di accesso*

L'attuale requisito di accesso al sistema di emergenza-urgenza per i medici a rapporto convenzionale è definito dall'Allegato "P" del D.P.R. n. 270/2000.

2) Livello di formazione di base

I programmi dei corsi hanno lo scopo di raggiungere i seguenti obiettivi clinico-assistenziali e organizzativi e relazionali definiti e condivisi a livello regionale.

Obiettivi clinico-assistenziali

1. conoscenza e gestione delle procedure di triage intra ed extra-ospedaliero;
2. sostegno di base ed avanzato delle funzioni vitali nell' età adulta e pediatrica;
3. trattamento di base e avanzato nella fase pre-ospedaliera e ospedaliera del paziente traumatizzato nell' età adulta e pediatrica;
4. conoscenza e capacità di attuare i percorsi clinici che garantiscono la continuità delle cure;

Obiettivi organizzativi

1. conoscenza dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale;
2. conoscenza dell'organizzazione del sistema di emergenza urgenza e dei relativi protocolli;
3. conoscenza delle modalità complessive del trasporto sanitario della rete regionale dell'emergenza;
4. acquisizione delle capacità di predisporre e utilizzare i protocolli operativi organizzativi, clinici, ospedalieri e territoriali;
5. conoscenza e capacità di utilizzo dei sistemi di comunicazione e delle tecnologie;
6. conoscenza degli aspetti medico-legali nell'urgenza ed emergenza;
7. conoscenza delle modalità di coordinamento con Enti istituzionali preposti all'emergenza non sanitaria;
8. conoscenza e capacità di gestione di protocolli organizzativi e assistenziali, attivati nell'ambito di maxiemergenze, grandi eventi ed emergenze non convenzionali;
9. conoscenza dei sistemi di autoprotezione e sicurezza.

Obiettivi relazionali

1. acquisizione delle capacità di relazione d'aiuto;
2. conoscenza e gestione del lavoro di equipe;
3. gestione dello stress e dei conflitti;
4. acquisizione delle capacità di relazione nella comunicazione tra le diverse componenti della rete dell'emergenza;

3 *Livello di formazione permanente e aggiornamento*

I medici dell'emergenza territoriale che già operano nel sistema di emergenza - urgenza sanitaria (D.E.A. e/o Pronto Soccorso, Punti di Primo Intervento, Centrali Operative, Mezzi di soccorso, etc.) mantengono, per gli aspetti clinici organizzativi e relazionali, un livello di formazione permanente e un aggiornamento specifico, mediante appositi corsi.
Il tirocinio guidato previsto per il livello di accesso, di cui all'allegato "P" del D.P.R. 270/2000 e per il livello di formazione permanente, si svolge presso le Centrali Operative del 118, i mezzi di soccorso dell'emergenza territoriale e i D.E.A.
Tale percorso formativo è raccomandato per tutti i medici che operano nel sistema dell'emergenza intra ed extraospedaliera.

b) INFERMIERI

Al fine di garantire una tempestiva, appropriata ed efficace risposta del sistema di emergenza – urgenza sanitaria, indipendentemente dal livello formativo già acquisito, si ritiene opportuno avviare programmi uniformi di formazione ed aggiornamento per gli infermieri operanti nel sistema, inclusi coloro che svolgono funzioni di coordinamento.
I programmi dei corsi hanno lo scopo di raggiungere obiettivi clinico-assistenziali, organizzativi e relazionali, definiti e condivisi a livello regionale.

1) Livello di formazione di base specifica

Obiettivi clinico-assistenziali

1. gestione delle procedure di triage intra ed extraospedaliero;
2. sostegno di base ed avanzato delle funzioni vitali nell' età adulta e pediatrica;
3. supporto di base avanzato nella fase preospedaliera e ospedaliera del paziente traumatizzato nell'età adulta e pediatrica;
4 conoscenza dei percorsi assistenziali che garantiscono la continuità delle cure.

Obiettivi organizzativi

1. conoscenza dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale;
2. conoscenza dell'organizzazione del sistema di emergenza urgenza e dei relativi protocolli;
3. conoscenza delle modalità complessive del trasporto sanitario della rete regionale dell'emergenza;

4. acquisizione delle capacità di predisporre e utilizzare i protocolli operativi organizzativi, assistenziali, ospedalieri e territoriali;
5. conoscenza e utilizzo dei sistemi di comunicazione e delle tecnologie in uso;
6. conoscenza degli aspetti medico-legali nell'urgenza ed emergenza;
7. conoscenza delle modalità di coordinamento con Enti istituzionali preposti all'emergenza non sanitaria;
8. conoscenza e utilizzo di protocolli organizzativi e assistenziali, attivati nell'ambito di maxiemergenze, grandi eventi ed emergenze non convenzionali;
9. conoscenza dei sistemi di autoprotezione e sicurezza.

Obiettivi relazionali

1. acquisizione delle capacità di relazione d'aiuto;
2. conoscenza e gestione del lavoro di equipe;
3. gestione dello stress e dei conflitti;
4. acquisizione delle capacità di relazione nella comunicazione tra le diverse componenti della rete dell'emergenza.

2) *Livello di formazione permanente e aggiornamento*

Gli infermieri, inclusi quelli con funzioni di coordinamento, operanti nel sistema dell'emergenza – urgenza, mantengono un livello di formazione permanente e un aggiornamento specifico per gli aspetti assistenziali, organizzativi e relazionali mediante appositi corsi.

c) SOCCORRITORI

Il personale volontario o dipendente di pertinenza delle Organizzazioni di cui art. 5, commi 2 e 3 del D.P.R. 27/3/92) (inclusi gli autisti) che svolge la sua attività sui mezzi di soccorso di base e avanzati del "sistema 118", deve essere in possesso della qualifica di Soccorritore.
Tale qualifica viene conferita dopo la frequenza ed il superamento di un apposito corso, secondo modalità organizzative definite in ambito regionale.
Il Soccorritore deve possedere, inoltre, le conoscenze di base e le capacità utili per l'espletamento delle attività inerenti il trasporto ordinario per conto del S.S.N., secondo programmi, modalità di svolgimento e verifiche da stabilirsi a livello regionale.
Nello svolgimento dei percorsi formativi, programmati e coordinati dalle Centrali Operative del 118 territorialmente competenti, le Regioni e le Province Autonome possono avvalersi anche di Enti e Associazioni di volontariato convenzionati aventi articolazione regionale
Il personale Soccorritore, operante nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria ed in particolare nel "sistema 118", deve ricevere una formazione che rispetti gli stessi requisiti di uniformità del personale sanitario.
I programmi dei corsi hanno lo scopo di raggiungere i seguenti obiettivi formativi che assicurino conoscenza, operatività e comportamenti tali da garantire un livello idoneo di prestazioni.

1) Livello di formazione di base specifica

Obiettivi assistenziali e organizzativi

1. conoscenza dei sistemi di autoprotezione e sicurezza;
2. conoscenza delle procedure di triage extraospedaliero;
3. nozioni di organizzazione del sistema di emergenza sanitaria;
4. conoscenza e abilità nelle manovre di supporto alle funzioni vitali di base e utilizzo del defibrillatore semiautomatico;
5. conoscenza e abilità nelle manovre di immobilizzazione e gestione del paziente traumatizzato;
6. conoscenza dei protocolli attivati all'interno della Centrale Operativa e sui mezzi di soccorso;
7. conoscenza dei protocolli attivati nelle strutture ospedaliere ed extraospedaliere inserite nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria;
8. conoscenza dei protocolli di coordinamento con gli altri servizi pubblici addetti all'emergenza (Polizia, Vigili del Fuoco, etc.);
9. conoscenza e capacità di controllo di attrezzature di competenza presenti sui mezzi di soccorso e degli strumenti di radiocomunicazione;
10. conoscenza delle modalità di integrazione dei protocolli operativi per maxiemergenze, grandi eventi ed emergenze non convenzionali;
11. capacità di relazione con l'èquipe e con l'utenza;
12. elementi di medicina legale.

I corsi devono prevedere la simulazione delle reali condizioni in cui il soccorritore dovrà operare e l'apprendimento di abilità specifiche, avvalendosi anche della collaborazione, in qualità di docenti, di operatori già impegnati nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria.

2) *Livello di formazione permanente e aggiornamento*

Per i soccorritori che già operano nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria è prevista una formazione e aggiornamento sulle principali attività ordinarie a garanzia della continuità della preparazione raggiunta.

Il medesimo percorso formativo dovrà essere adottato per tutti gli operatori e le figure dipendenti del S.S.N. che svolgono la loro attività nel sistema di emergenza-urgenza, compreso il personale non infermieristico addetto all'assistenza.

d) PERSONALE TECNICO

Detto personale, se presente, svolge funzione tecnica secondo modalità organizzative definite in sede aziendale.
Per tale funzione è previsto un solo livello di formazione avente lo scopo di raggiungere obiettivi di conoscenza degli aspetti tecnologici e toponomastici del sistema:

1. nozioni generali di organizzazione del sistema di emergenza sanitaria;
2. conoscenza dei sistemi tecnici e di comunicazione in dotazione alla Centrale Operativa e ai mezzi di soccorso;
3. conoscenza dei protocolli attivati all'interno della Centrale Operativa e sui mezzi di soccorso;
4. conoscenza dei protocolli attivati nelle strutture ospedaliere ed extra-ospedaliere inserite nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria;
5. conoscenza dei protocolli di coordinamento con gli altri servizi pubblici addetti all'Emergenza (Polizia, Vigili del Fuoco, etc.);
6. conoscenza delle modalità di integrazione dei protocolli operativi per maxiemergenze, grandi eventi ed emergenze non convenzionali;
7. modalità di rapporto con gli operatori del sistema e l'utenza.

03A07942

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul bando di ricerca finalizzata per l'anno 2003 per i progetti *ex* art. 12-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visti gli articoli 2, comma 2, lettera *b)* e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Visto l'art. 12-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni, che, nel prevedere che la ricerca sanitaria risponde al fabbisogno conoscitivo ed operativo del servizio sanitario nazionale, dispone l'individuazione degli obiettivi nel piano sanitario nazionale, tenendo conto anche di quelli definiti nel programma nazionale per la ricerca di cui al decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204;

Visto in particolare il comma 3 dello stesso art. 12-*bis,* che prevede che il programma nazionale di ricerca sanitaria, finanziato dall'art. 12 del richiamato decreto legislativo n. 502, è adottato d'intesa con questa conferenza ed ha validità triennale;

Visto l'accordo sancito da questa conferenza, nella seduta del 18 aprile 2002 (repertorio atti n. 1431), sul bando di ricerca finalizzata per i progetti *ex* art. 12-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, per l'anno 2002;

Visto lo schema di accordo in oggetto, trasmesso dal Ministero della salute con nota del 28 aprile 2003, con riferimento a quanto convenuto nel suddetto accordo per la definizione dei contenuti del bando di ricerca per l'anno 2003;

Considerato che, in sede tecnica il 20 maggio u.s., sono state concordate fra i rappresentanti del Ministero della salute e delle regioni le seguenti modifiche sui contenuti del bando oggetto di accordo:

1) tra i progetti strategici di area servizi sanitari, di cui al punto 3 «Tipologia di progetti ammessi al finanziamento», sono stati inseriti i seguenti:

a) SS14: «Sviluppo del ruolo di governo e di valutazione dei percorsi clinico-assistenziali, di modelli gestionali inerenti le principali patologie»;

b) SS15 «Le strategie per il cambiamento e l'innovazione»;

2) è stato aumentato a 20 il numero dei progetti ammissibili per ogni regione attualmente previsto in 12 nella proposta del Ministero della salute;

3) è stata aggiunta al punto 5 «Selezione delle proposte», del bando in questione la seguente lettera:

«*d)* realizzazione del progetto strategico attraverso lo sviluppo di network interregionali»;

Rilevato che, i rappresentanti regionali, nella medesima sede tecnica, hanno chiesto di conoscere l'importo dei finanziamenti assegnati alle regioni per la ricerca sanitaria finalizzata per l'anno 2002, al fine della valutazione da assicurare alle medesime regioni per l'esercizio 2003 e che detti dati sono stati portati a conoscenza delle regioni in data 21 maggio 2003;

Considerato che, nel corso dell'odierna seduta di questa conferenza, i Presidenti delle Regioni, nell'esprimere avviso favorevole all'accordo, hanno consegnato un documento, che si allega sub *A),* con il quale hanno chiesto conferma delle modifiche al testo del bando in oggetto, già convenute in sede tecnica, chiedendo di conoscere la quota di finanziamento destinato alla ricerca finalizzata e quella riservata alla ricerca corrente per l'anno 2003, nonché di riservare una quota del 50% del finanziamento destinato alla ricerca finalizzata per i progetti strategici dell'area di ricerca sui servizi sanitari;

Considerato che, nel corso della medesima seduta il rappresentante del Ministero della salute ha confermato di accogliere le modifiche già definite in sede tecnica, mentre, con riferimento alla richiesta avanzata dalle regioni sulla destinazione di una specifica quota ai richiamati progetti dell'area di ricerca sui servizi sanitari, ha dichiarato che, trattandosi di un bando, non può essere data priorità ad un'area piuttosto che ad un'altra;

Considerato infine che i presidenti delle regioni ne hanno preso atto, proponendo che la richiesta di riserva costituisca una raccomandazione;

Acquisito l'assenso del Governo e dei presidenti delle regioni e province autonome, espresso ai sensi dell'art. 4, comma 2 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281; sancisce tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano il seguente accordo nei termini sottoindicati:

tenuto conto che l'attività di ricerca sanitaria, rientra nelle materie «tutela della salute» e di «ricerca scientifica e tecnologica e sostegno all'innovazione per i settori produttivi», per le quali la potestà legislativa delle regioni è concorrente secondo le modifiche apportate all'art. 117 della costituzione dalla legge 18 ottobre 2001, n. 3;

in attesa che:

in sede di adeguamento delle norme attualmente previste dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni, siano fissati i principi fondamentali in materia;

sia approvato il programma nazionale per la ricerca di cui al decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204;

siano individuati gli obiettivi della ricerca sanitaria di cui al piano sanitario nazionale 2003-2005 approvato dal Consiglio dei Ministri nella seduta del 18 aprile 2003;

sia approvato il programma nazionale di ricerca sanitaria, di cui all'art. 12-*bis* del richiamato decreto legislativo n. 502 del 1992, da adottare d'intesa con questa conferenza, con validità triennale;

Preso atto, che:

il programma per la ricerca sanitaria finalizzata 2003, nell'ambito della politica di ricerca e sviluppo del Ministero della salute, finanziata ai sensi della vigente normativa (art. 12 e 12-*bis* del decreto legislativo 502/92 come modificato ed integrato dal decreto legislativo 229/99), intende promuovere una ricerca strumentale agli obiettivi esplicitati nel piano sanitario nazionale 2003-2005 sulle tematiche specifiche individuate come prioritarie e che deve:

1) rispondere al fabbisogno conoscitivo e operativo del servizio sanitario nazionale e ai suoi obiettivi di salute;

2) prevedere il concretizzarsi in prodotti che possano essere trasferiti al servizio sanitario nazionale, al fine di migliorare l'efficacia, la qualità e l'appropriatezza del servizio;

Si conviene

sui contenuti del bando di ricerca finalizzata per l'anno 2003 per i progetti *ex* art. 12-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, oggetto del presente accordo che allegato sub *B)* ne costituisce parte integrante, nel testo trasmesso dal Ministero della salute con nota del 28 aprile 2003, prot. n. DGPSVE/CRS/1.5/2003/631 con le integrazioni di cui in premessa.

Roma, 22 maggio 2003

Il Presidente: La Loggia

Il segretario: Carpino

Allegato *A*

SCHEMA DI ACCORDO TRA IL MINISTRO DELLA SALUTE, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO SUL BANDO DI RICERCA FINALIZZATA PER L'ANNO 2003 PER I PROGETTI EX ARTICOLO 12-BIS DEL DECRETO LEGISLATIVO 30 DICEMBRE 1992, N. 502.

Punto 6.2) O.d.g. Conferenza Stato-Regioni

Le Regioni in merito alla nota del 21 maggio con la quale la Segreteria della Conferenza Stato-Regioni ha trasmesso il testo dell'Accordo in oggetto prendono atto che il documento ha recepito alcune delle richieste avanzate nella riunione tecnica mista del 20 maggio scorso.

Ritengono, comunque, ai fini della stipula dell'Accordo pregiudiziali i seguenti punti:

1. avere informazione da parte del Ministro della Salute sulla quota di finanziamento destinato alla ricerca finalizzata e su quella riservata alla ricerca corrente per l'anno;

2. che venga riservata una quota pari al 50% del finanziamento per le tre linee di progetto strategico relative all'area di ricerca sui servizi sanitari: il progetto SS13, già presente nella proposta ministeriale insieme alle linee di progetto dell'area biomedica, e i progetti SS14 e SS15 presentati dalle Regioni ed accolti dal Ministero.

Roma, 22 maggio 2003

ALLEGATO *B)*

BANDO DI RICERCA FINALIZZATA PER L'ANNO 2003 PER I PROGETTI EX ART. 12BIS DEL D.LGS 30 DICEMBRE 1992 N. 502 E SUCCESSIVE MODIFICAZIONI

Programma per la Ricerca Sanitaria 2003: attività di ricerca finalizzata

(art.12 e 12 bis del D.Lgs. 502/92 come modificato ed integrato dal D.Lgs.229/99)

INVITO ALLA PRESENTAZIONE DI PROGETTI

1. FINALITÀ E CARATTERISTICHE GENERALI

Nell'ambito della Politica di Ricerca e Sviluppo del Ministero della Salute, finanziata ai sensi della vigente normativa (art.12 e 12/bis del D.Lgs. 502/92 come modificato ed integrato dal D.Lgs. 229/99), il Programma per la Ricerca Sanitaria Finalizzata 2003 intende promuovere una ricerca strumentale agli obiettivi esplicitati nel Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 sulle tematiche specifiche individuate come prioritarie, definite al successivo punto 3.
Il programma di ricerca deve:

1) rispondere al fabbisogno conoscitivo e operativo del Servizio Sanitario Nazionale e ai suoi obiettivi di salute
2) prevedere il concretizzarsi in prodotti che possano essere trasferiti al SSN, al fine di migliorare l'efficacia, la qualità e l'appropriatezza del servizio.

2. SOGGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

I progetti di ricerca possono essere presentati esclusivamente dai destinatari istituzionali del finanziamento del Ministero della Salute ex comma 6 dell'art. 12/bis del D.Lgs. 502/92 come modificato ed integrato dal D.Lgs. 229/99, d'ora in poi denominati Destinatari Istituzionali (DI), ovvero: Regioni e Province Autonome, Istituto Superiore di Sanità, Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico pubblici e privati, Istituti Zooprofilattici Sperimentali.

Alla realizzazione dei progetti possono concorrere, sulla base di specifici accordi, contratti o convenzioni da stipularsi con l'istituzione DI proponente, le Università, il Consiglio nazionale delle

ricerche e gli altri Enti di ricerca pubblici e privati, nonché le imprese pubbliche e private, d'ora in poi denominati Istituzioni Esterne (IE).

I fondi stanziati per la ricerca finalizzata 2003 possono essere utilizzati, fino ad un massimo del 10%, per progetti cofinanziati da Enti, Istituzioni o imprese, pubbliche o private, diverse dai Destinatari Istituzionali, che concorrano al finanziamento totale della ricerca nei termini previsti dal comma 6 dell'art.12bis del D.Lgs. 30/12/1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni.

Per accedere alle quote di cofinanziamento deve essere riconosciuto, da parte della Commissione nazionale per la Ricerca Sanitaria, l'interesse sanitario pubblico della ricerca proposta.

I progetti di ricerca cofinanziata dovranno essere presentati nel rispetto di quanto previsto dal presente bando e, comunque nel rispetto della normativa comunitaria vigente in materia di ricerca e sviluppo per quanto concerne la ricerca fondamentale, la ricerca industriale e l'attività di sviluppo precompetitiva.

Occorre effettuare una differenziazione tra i destinatari dei finanziamenti per la ricerca, in relazione alle modalità funzionali normativamente previste per ciascun Destinatario Istituzionale.

A) Per quanto attiene le Regioni, le Province autonome e l'Agenzia dei Servizi Sanitari Regionali, per ciascun progetto devono essere individuati il Coordinatore Scientifico e il Responsabile Amministrativo.

Il Coordinatore Scientifico può essere presente soltanto in un progetto.

Il Coordinatore Scientifico di un progetto strategico finanziato dal Ministero nell'esercizio immediatamente precedente non può essere responsabile di un progetto strategico presentato per il corrente esercizio finanziario.

Il Responsabile Amministrativo deve necessariamente appartenere al DI proponente.

Le Regioni, le Province Autonome e l'Agenzia possono presentare progetti nei quali siano presenti una o più unità operative DI e/o IE; ciascuna unità operativa è coordinata da un Responsabile Scientifico di unità operativa.

L'articolazione complessiva del progetto ed il numero delle unità operative coinvolte devono essere coerenti con il volume e la tipologia di attività previste dal programma di ricerca proposto.
Deve essere comunque presente almeno un'unità operativa appartenente al S.S.N.

B) Per quanto concerne l'ISS, l'ISPESL, gli II.RR.CC.CC.SS. e gli II.ZZ.SS., ogni progetto può articolarsi in più unità operative di ricerca, in cui converge un congruo numero di ricercatori ed è coordinato da un ricercatore dipendente o convenzionato con il DI proponente, di seguito chiamato Coordinatore Scientifico del progetto.

Le unità operative vengono scelte dal Coordinatore Scientifico del progetto nell'ambito degli stessi DI o all'esterno, nell'ambito degli IE, sulla base della chiara e documentata esperienza dimostrata nel settore specifico del progetto presentato.

La struttura del progetto consiste, pertanto, in un insieme di unità operative, ciascuna diretta da un ricercatore Responsabile Scientifico di unità operativa, scelto anche al di fuori dei DI.

Il Responsabile di Unità Operativa può essere presente in non più di tre progetti.

Per ogni progetto coordinato il numero delle Unità Operative coinvolte, la complementarietà scientifica dei singoli progetti di ricerca ed il finanziamento richiesto devono essere tali da garantire il raggiungimento dell'obiettivo finale. Pertanto ogni U.O. dovrà esplicitare la propria compartecipazione in termini di mesi/uomo e di un eventuale cofinanziamento messo a disposizione attraverso diverse fonti, incluse quelle comunitarie per la ricerca.

Un'equilibrata presenza di unità intramurali ed extramurali confluenti nel progetto viene ritenuta idonea al raggiungimento dei risultati e può contribuire a costituire interno ai DI una rete di connessione di competenze qualificate relativamente all'area in argomento.

Il Coordinatore Scientifico del progetto strategico, il quale può essere presente soltanto in un progetto, che è stato finanziato dal Ministero nell'esercizio immediatamente precedente non può essere responsabile di un progetto strategico presentato per il corrente esercizio finanziario.

Il Coordinatore Scientifico propone le assegnazioni finanziarie alle varie unità operative, sulla base delle richieste avanzate e compatibilmente con le risorse assegnate al progetto; si fa inoltre carico dello svolgimento e attuazione del programma scientifico descritto nella richiesta.

L'Amministrazione a cui afferisce il Coordinatore Scientifico del programma assicurerà, attraverso adeguati atti convenzionali, i rapporti di collaborazione finanziaria con le unità extramurali, ove previste.

Ciascun destinatario istituzionale può presentare fino ad un massimo di progetti strategici come di seguito indicato:

L'Istituto Superiore di Sanità n. **18** progetti.
Gli Istituti di Ricovero e cura a carattere scientifico n. **8** progetti.
Le Regioni e Province autonome n.**20** progetti.
Gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali n. **8** progetti.
L'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro n. **8** progetti.
L'Agenzia per i servizi sanitari regionali n. **8** progetti.

3. TIPOLOGIE DI PROGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

Il programma di ricerca finalizzata 2003 individua progetti di intervento che attuano gli obiettivi prioritari biomedici e sanitari del PSN, suddivisi in due aree di ricerca:

1) **area di ricerca a indirizzo biomedico**, denominata con codice B;
2) **area di ricerca sui servizi sanitari**, denominata con codice S.

Il programma di ricerca, comprende, per ciascuna area, tematiche strategiche cui corrispondono rispettivamente i seguenti codici:

- **BS** per i progetti strategici di area biomedica;
- **SS** per i progetti strategici di area servizi sanitari.

Nell'allegato 1, per ciascun progetto strategico, si individuano il razionale, gli obiettivi specifici e i risultati attesi.

Sono ammessi al finanziamento soltanto progetti di ricerca di durata massima biennale che rientrino in uno o più degli obiettivi specificati per la tematica di insistenza. Ciascun progetto deve essere coerente con il razionale specificato nell'ambito di ciascuna tematica.

4. PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE

I progetti in via preliminare ed in forma riassuntiva (All.A) dovranno pervenire per via telematica (sito web del **Ministero della Salute www.ministerosalute.it) entro le ore ...del giorno ....** secondo le modalità descritte di seguito.

Con riferimento alla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale – Serie generale - n. 181 del 6/8/2001, della Legge 3/8/2001 n.317, *"Istituzione del Ministero della Salute"*, **ad integrazione della documentazione trasmessa telematicamente**, dovranno pervenire alla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e della Vigilanza sugli Enti – Commissione nazionale per la Ricerca Sanitaria – Viale della Civiltà Romana, 7 – 00144 ROMA – **due copie cartacee** dei progetti in forma riassuntiva presentati, con lettera di accompagnamento del legale rappresentante del Destinatario Istituzionale (DI) proponente.

Il plico, recapitato anche a mano, dovrà recare, oltre l'indicazione del destinatario, la seguente dicitura: **PROGRAMMA PER LA RICERCA FINALIZZATA 2003.**

Ai fini dell'accettazione, farà fede la data di spedizione comprovata dal timbro a data dell'ufficio accettante e comunque la documentazione dovrà pervenire entro e non oltre dieci giorni dalla scadenza del presente bando.

Le imprese private interessate al cofinanziamento dei progetti, dovranno presentare alla predetta Direzione Generale, una lettera di intenti, nella quale saranno evidenziati gli obiettivi, le metodologie ed il piano finanziario inerenti il progetto, con le relative quote di cofinanziamento.

La trasmissione telematica dei progetti viene attivata, per ciascun Ente, da parte del Rappresentante legale che, appositamente accreditato, accede alle funzioni riservate per la trasmissione via rete dei progetti stessi.

Gli utenti già accreditati nell'anno 2002 dovranno utilizzare la stessa utenza e password. Chi non avesse presentato iniziative progettuali per l'esercizio precedente, dovrà accreditarsi presso l'Amministrazione per poter usufruire delle funzionalità previste. A tale scopo avrà a disposizione una funzione attraverso la quale farà richiesta di accreditamento al sistema, indicando l'identificativo utente e la parola chiave da utilizzare. A questa funzione sarà possibile accedere dal sito del Ministero della salute (indirizzo www.ministerosalute.it). L'Amministrazione, previa verifica della sussistenza dei requisiti del richiedente, provvederà ad accreditare l'utenza.

La registrazione telematica dei Progetti avverrà adottando il formato standard XML (Extensible Markup Language).

A tale scopo, anche per l'anno 2003, sarà resa disponibile un'applicazione software di supporto per l'acquisizione dei dati di progetto richiesti nella forma riassuntiva (All.A) e per la loro predisposizione in un file in formato XML. Gli utenti che hanno già utilizzato l'analoga applicazione software per l'anno 2002, dovranno comunque utilizzare la versione 2003 predisposta per l'accettazione di nuove tematiche.

Detta applicazione sarà destinata, per le parti di loro spettanza, ai Coordinatori Scientifici di progetto ed ai Responsabili Scientifici di Unità Operativa.

La modalità di trasmissione del file XML alla base dati centrale sarà garantita mediante un'opportuna funzionalità attestata sulla rete pubblica Internet e sulla rete del Sistema Informativo Sanitario. In ogni caso, l'attivazione di tale funzionalità sarà riservata unicamente ai Referenti accreditati.

Le istruzioni operative relative a:

- modalità di utilizzo delle funzioni software rese disponibili sul sito del Ministero;
- manuale utente dell'applicazione software di acquisizione dati dei progetti e loro predisposizione in formato XML;
- caratteristiche informatiche per lo scambio dei dati in formato elettronico (Document TypeDefinition);
- caratteristiche hardware e software di base delle postazioni di lavoro Personal Computer;

saranno disponibili sul sito web del Ministero della salute (indirizzo www.ministerosalute.it) attraverso il
servizio *Ricerca Sanitaria*.

Non saranno ammessi a valutazione i progetti presentati con modalità diverse da quelle sopra descritte o spediti oltre il termine sopra indicato.

5. SELEZIONE DELLE PROPOSTE

Le proposte pervenute nel termine e con le modalità sopraindicate saranno ammesse a valutazione previa verifica, da parte della Commissione nazionale per la ricerca sanitaria, della rispondenza ai seguenti criteri:

A) pertinenza del contenuto del progetto rispetto agli obiettivi individuati nel presente invito;

B) predisposizione di criteri e di indicatori per la verifica, anche *in itinere* del raggiungimento degli obiettivi;

C) rilevanza e trasferibilità all'interno del SSN dei risultati previsti dal progetto, ai fini del miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi a tutela della salute

D) **realizzazione del progetto attraverso lo sviluppo di network interregionali.**

Successivamente, i criteri di cui si terrà conto per la predisposizione della graduatoria ai fini di ammissione a finanziamento, sono i seguenti:

a. validità ed originalità scientifiche della proposta, congruenza della metodologia rispetto agli obiettivi, nonché collegamento con altri progetti nell'ambito dello stesso settore;

b. qualificazione scientifica del Coordinatore Scientifico del progetto e dei Responsabili scientifici delle Unità Operative sulla base dei rispettivi *curricula* e adeguatezza delle risorse già presenti;

c. presenza di cofinanziamenti periferici o compartecipazioni;

d. risultati scientifici e pubblicazioni riguardanti l'argomento per cui si richiede il finanziamento

e. congruità finanziaria della proposta rispetto agli obiettivi prefissati.

Il punteggio attribuito alle voci a), b), c), d) ed e) è rispettivamente di 35, 35, 15, 10 e 5.

I progetti valutati positivamente dalla Commissione nazionale della Ricerca Sanitaria dovranno essere integrati entro venticinque giorni dall'avvenuta comunicazione, da un dettagliato progetto esecutivo (All. B).

Anche il progetto esecutivo dovrà essere inviato telematicamente con le stesse modalità utilizzate per inviare i progetti in forma riassuntiva (All.A). Inoltre, per l'acquisizione dei dati richiesti nel progetto esecutivo (All.B) e per la loro predisposizione in un file in formato XML, potrà essere usata la stessa applicazione software già utilizzata agli stessi scopi per il progetto nella forma riassuntiva (All.A).

A completamento della documentazione trasmessa telematicamente dovranno pervenire alla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e della Vigilanza sugli Enti – Commissione nazionale per la Ricerca Sanitaria – Viale della Civiltà Romana, 7 – 00144 Roma – ulteriori due copie cartacee dei progetti presentati, con lettera di accompagnamento a firma del legale rappresentante del Destinatario Istituzionale (DI) proponente.

In relazione alla valutazione delle proposte presentate per i progetti cofinanziati, la Commissione per la Ricerca Sanitaria nominerà un gruppo di esperti della materia oggetto della ricerca, in numero non superiore a tre. Tali esperti partecipano al comitato paritetico, tra soggetto pubblico ed impresa, al fine di approvare il progetto e di definire il piano esecutivo globale del programma di ricerca finanziato.

Il Ministero, avvalendosi della Commissione nazionale per la Ricerca Sanitaria, si riserva di richiedere un coordinamento o una aggregazione di progetti tra loro simili o complementari.

La valutazione dei progetti sarà effettuata dal Ministero, che si avvarrà della Commissione nazionale per la Ricerca Sanitaria.

C. EROGAZIONE DEI FONDI

I progetti vengono finanziati nei limiti delle disponibilità finanziarie, con riferimento ad un unico esercizio finanziario.

L'erogazione dei fondi avviene secondo le procedure normativamente previste per i singoli DI, previa verifica del raggiungimento degli obiettivi e su presentazione delle rendicontazioni finanziarie e delle relazioni scientifiche.

Per tutti i D.I. l'erogazione avviene secondo il seguente schema:

- 60% al momento della comunicazione dell'inizio dei lavori;
- 30% in rate collegate allo stato di avanzamento dei lavori;
- 10% alla presentazione della rendicontazione finanziaria e della relazione scientifica finale.

L'attività di verifica e monitoraggio è di competenza del Ministero, che si avvale della Commissione nazionale per la ricerca sanitaria. Sulla base della normativa vigente, si può sospendere l'erogazione del fondo dei progetti ammessi al finanziamento, nel caso in cui dalle rendicontazioni finanziarie e dalle relazioni scientifiche annuali e dal monitoraggio risulti impossibile raggiungere gli obiettivi prefissati.

Per assicurare la massima trasparenza, vengono resi pubblici sul sito web del Ministero della Salute i progetti strategici finanziati, le unità operative partecipanti, i risultati riassuntivi delle rendicontazioni scientifiche parziali e definitive, le attività ufficiali previste dal Ministero per la divulgazione dei risultati.

La presente nota è pubblicata sul sito web www.ministerosalute.it.

IL MINISTRO

ALLEGATI:
Allegato 1 - Tematiche proposte
Allegato 2 – Modulistica

Allegato 1

Tematiche proposte

PROGETTO STRATEGICO

BS1 – "PROMOZIONE DELLA SALUTE NEL CAMPO DELLE MALATTIE CARDIACHE E VASCOLARI"

Strutturazione

Il progetto è diviso in 4 sottoprogetti per 4 campi d'intervento su (1) prevenzione di malattie cardiovascolari mediante identificazione di genotipi e comportamenti a rischio, (2) sviluppo di trattamenti innovativi basati su nuove acquisizioni etiopatogenetiche e su strategie diagnostiche individualizzate, (3) sviluppo di trattamenti innovativi per il recupero della funzione contrattile del miocardio scompensato o in via di scompenso, (4) nuovi strumenti biologici e bioingegneristici di intervento riparativo e preventivo.

Ogni sottoprogetto ha obiettivi specifici. Le proposte, frutto di coordinamenti ad ampia o media ampiezza possono rispondere a gruppi di obiettivi di uno o più sottoprogetti. La durata dei progetti è 24 mesi.

Premessa

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità nel mondo occidentale. I fattori di rischio maggiori sono rappresentati da patologie predisponenti come aterosclerosi, ipertensione arteriosa, diabete e obesità. La predisposizione genetica non ancora completamente definita rappresenta una chiave di volta per individuare, indipendentemente dal contesto ambientale, i portatori di genotipi associati ad aumentato rischio di malattia cronica. Appare di particolare importanza la ricerca di geni coinvolti (mutazioni e polimorfismi da singoli nucleotidi) che possono contribuire alla suscettibilità individuale sia per lo sviluppo di complicanze acute e sia dei particolari aspetti della distrettualità individuale.

BS1.1 Sottoprogetto 1: Prevenzione di malattie cardiovascolari mediante identificazione di genotipi e comportamenti a rischio

Razionale

Negli ultimi anni sono stati definiti i fattori di rischio maggiori e minori per la malattia cardiovascolare. Tra i fattori di rischio maggiori la predisposizione genetica rimane tuttora fondamentalmente sconosciuta. Per esempio, finora nessuno dei geni candidati per un guadagno di

funzione piastrinica (come GpIIb/IIa, recettore per per vWF, ecc.) ha retto a un'analisi statistica e sperimentale approfondita. Nell'aterosclerosi e nell'aterotrombosi non sono stati individuati ad oggi genotipi multipli che conferiscono il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari avversi. Sebbene sinergicamente ai fattori ambientali, i determinanti genetici restano quindi i primi fattori da considerare per la valutazione della predittività di rischio di accidenti vascolari. In particolare, occorre insistere sulla predittività di sviluppo di malattia (es. aterosclerosi) e sulla predittività di sviluppo di complicanza (es. rottura della placca, formazione e consolidamento di un trombo occludente). Infine, appare ancora da definire il ruolo dei fenotipi piastrinici con guadagno di funzione aggregante nel determinismo della malattia acuta.

Obiettivi

Il progetto vuole privilegiare l'integrazione tra ricerca traslazionale e ricerca clinica per cui sono stati identificati i seguenti specifici sotto-obiettivi:

BS1.1.1 Identificazione dei gruppi a rischio per sindrome coronarica acuta mediante l'utilizzo di marcatori genetici e genomici.

BS1.1.2 Identificazione di geni e di parametri della risposta immuno-infiammatoria come marcatori di malattia coronaria acuta.

BS1.1.3 Applicazione di nanotecnologie (proteomica/microarrays) per l'identificazione di nuovi indici di stabilità o instabilità di placca.

BS1.1.4 Ruolo dell'alterato equilibrio redox nell'ipertensione arteriosa e in altre patologie vascolari.

BS1.1.5 Identificazione dei gruppi a rischio per patologie occlusive dei vasi periferici con particolare riferimento allo sviluppo di indici che favoriscano una terapia individualizzata.

BS1.1.6 Identificazione di marcatori di predittività di rischio per malattia coronarica in base al genotipo dei pazienti.

BS1.1.7 Utilizzazione di modelli animali di infiammazione vascolare e malattie metaboliche da utilizzare per la sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici individualizzati.

BS1.1.8 Terapia cellulare delle malattie cardiovascolari: applicazione clinica in patologia umana; trasferibilità nel contesto del sistema sanitario nazionale: modelli animali.

BS1.2 Sottoprogetto 2: Sviluppo di trattamenti innovativi basati su nuove acquisizioni etiopatogenetiche

Razionale

Numerose evidenze cliniche suggeriscono che la patologia aterosclerotica progredisce in molti soggetti a seguito di alterazioni metaboliche sistemiche ed infiammatorie, per lo più distrettuali, frequenti in altre diverse patologie (ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, dislipidemie). Non esiste ad oggi un trattamento mirato alle alterazioni (sindrome metabolica) che anticipano nei pazienti l'insorgenza di eventi cardiovascolari avversi. Inoltre, non è chiaro il ruolo di eventuali infezioni e conseguente risposta immuno-infiammatoria distrettuale nel danno dell'intima che precede tali eventi avversi. Infine, poiché è acquisito che la riperfusione di un'arteria occlusa limita gli effetti della necrosi post-ischemica e la perdita di funzione che ne segue, sono necessari nuovi orientamenti terapeutici che accelerino nei pazienti la capacità di rivascolarizzazione. In quest'ottica si collocano anche le conoscenze sul consolidamento del trombo bianco che è alla base dei fallimenti della maggior parte dei trattamenti trombolitici tardivi (dopo le prime due ore): infatti la conoscenza di meccanismi che deconsolidano il trombo in vivo, permetterebbe di aumentare di molto l'efficienza anche dei trattamenti trombolitici tardivi.

Obiettivi

BS1.2.1 Protocolli clinici (su pazienti) e sperimentali (in modelli animali) di vasculogenesi terapeutica mediante utilizzo di precursori circolanti di cellule endoteliali;

BS1.2.2 Riduzione dell'insufficienza cardiaca congestizia post-infarto mediante inibizione del rimodellamento ventricolare: studi su pazienti e in modelli animali;

BS1.2.3 Identificazione dei gruppi a rischio per minore capacità vasculogenetica: studi di popolazione e modelli animali;

BS1.2.4 Creazione di sperimentali (animali e cellulari) di infiammazione vascolare e malattie metaboliche per identificare obiettivi terapeutici alternativi;

BS1.2.5 Identificazione di nuove strategie terapeutiche per la disfunzione endotelialie nel contesto della patologia cardiovascolare (ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, macroangiopatia diabetica, obesità);

BS1.2.6 Identificazione di nuove strategie terapeutiche per la sindrome metabolica mirate alla riduzione contestuale delle sue diverse componenti.

BS1.3 Sottoprogetto 3: <u>Sviluppo di trattamenti innovativi per il recupero della funzione contrattile del miocardio scompensato o in via di scompenso</u>

Razionale

La perdita di funzione contrattile del miocardio avviene per morte (apoptosi o necrosi) dei miocardiociti, oppure per degradazione delle miofibrille sarcomeriche (miofibrillolisi) presente costantemente in numerose condizioni infiammatorie e degenerative del miocardio. La rapidità della progressione verso lo scompenso (e la cardiomiopatia dilatativa) dipende sia dall'intensità con cui agisce il danno di base (sia esso genetico, tossico o infettivo) e sia dalle capacità di riparare le molecole danneggiate (riparazione molecolare). Questi due meccanismi sono gli stessi coinvolti in alcune forme di atrofia e ipertrofia rispettivamente. Recenti lavori hanno permesso di identificare i segnali paracrini ed endocrini e i geni da loro coinvolti e, sorprendentemente, si è constatato che molti di essi sono gli stessi che operano in maniera sbilanciata ed eccessiva nell'ipetrofia (Glass: Nat.Cell Biol., 5:87-90, 2003). Di qui la necessità di chiarire questi segnali, sia sistemici (endocrini) che quelli del microambiente circostante il miocardiocito danneggiato (segnali paracrini ed autocrini) e di identificare strategie terapeutiche che, sfruttando questo signalling, permetta un recupero della funzione contrattile, nello scompenso e nelle cardiomiopatie.

Obiettivi

BS1.3.1 Riduzione dell'insufficienza cardiaca congestizia post-infarto mediante inibizione del rimodellamento ventricolare: studi su pazienti e in modelli animali.

BS1.3.2 Identificazione di trattamenti (signalling) endocrini e farmacologici per il recupero di funzione contrattile nelle cardiomiopatie infiammatorie croniche e nelle cardiomiopatie dilatative.

BS1.3.3 Identificazione di varianti di scompenso cronico rispondenti a terapie per il recupero molecolare della funzione cardiomiocitaria.

BS1.4 Sottoprogetto 4: Nuovi strumenti biologici e bioingegneristici di intervento riparativo e preventivo

Razionale

La patologia occlusiva post-rivascolarizzazione riduce l'efficacia di intervento per il recupero funzionale dell'area ischemica in particolare nella coronaropatia e nell'arteriopatia periferica degli arti inferiori. Al tempo stesso ci sono limitate possibilità di prevenire gli eventi acuti mediante l'identificazione delle lesioni a rischio di instabilità. Il sottoprogetto prevede lo studio di nuovi mezzi diagnostici e di intervento.

Obiettivi

BS1.4.1 Identificazione di nuovi strumenti non invasivi o minimamente invasivi (cateteri) per la predizione di stabilità ed instabilità di placca.

BS1.4.2 Applicazione di nuovi materiali biologici e sintetici da utilizzare nella prevenzione della Restenosi.

BS1.4.3 Valutazione in studi di intervento su popolazione dell'efficacia degli strumenti terapeutici di recente innovazione che riducono la restenosi post-rivascolarizzazione.

BS1.4.4 Applicazione di nanotecnologie (gene profiling; proteomica; metabolica) su campioni bioptici di ristesosi e su modelli animali per l'identificazione di marcatori di restenosi.

PROGETTO STRATEGICO

BS2 – “PREVENZIONE, DIAGNOSTICA PRECOCE E CONTROLLO DELLA MALATTIA NEOPLASTICA”

Strutturazione

Il progetto comprende diversi obiettivi specifici. Sarà possibile concorrere con una proposta relativa a uno o più degli obiettivi indicati.

La durata complessiva del progetto sarà di 24 mesi.

Premessa

Gli studi epidemiologici condotti negli USA hanno evidenziato una diminuzione dell’incidenza e della mortalità per la globalità dei tumori tra il 1990 e il 1997. La mortalità per i quattro tipi tumorali più frequenti, carcinomi del polmone, del colon-retto, della mammella e della prostata, continua a diminuire lentamente e, per la prima volta, tra il 1996 e 1997 il numero totale di morti per cancro non è aumentato, nonostante l’aumento dell’età media della popolazione. La mortalità è invece ancora in aumento per alcune forme di tumore, quali i carcinomi epatici, dell’esofago, del rene e del pancreas, i linfomi non Hodgkin’s e il mieloma multiplo. Questi risultati positivi, in parte dovuti agli avanzamenti delle conoscenze nei settori della prevenzione primaria e secondaria e della diagnosi precoce, suggeriscono che l’intensificarsi di ulteriori sforzi in questa direzione potrà dare risultati sempre più determinanti.

Nei tempi più recenti si è assistito ad un sostanziale cambiamento delle strategie nella ricerca oncologica, nelle quali hanno prevalso i concetti di “ricerca traslazionale”, ossia di tempestivo e proficuo trasferimento dei risultati di laboratorio alla pratica clinica, e di “gestione personalizzata” del paziente oncologico o dell’individuo a rischio di tumore. Questi nuovi orientamenti hanno pervaso i vari aspetti diagnostici, prognostici e terapeutici della ricerca.

La Ricerca Finalizzata nel settore oncologico, promossa e sostenuta nel 2002 dal Ministero della Salute, è stata rivolta essenzialmente all’aspetto terapeutico nella sua

versione più innovativa indirizzata alla valutazione dell'attività di farmaci di ultima generazione, antracicline, taxani, analoghi del cisplatino, e di nuove molecole in grado di correggere i difetti molecolari insorti nelle cellule tumorali durante il processo di trasformazione, progressione e metastatizzazione, attraverso studi sperimentali e clinici di fase I e II.

Con i presenti bandi verranno privilegiati aspetti complementari, relativi alla prevenzione primaria e secondaria e cioè all'identificazione dei vari fattori di rischio di tumore, ambientali, occupazionali e genetici, alla diagnosi precoce molecolare e strumentale, con massimo accento a quella non invasiva, e alla definizione di profili biomolecolari in senso lato, forieri di informazioni sull'aggressività del tumore e sulla risposta ai diversi tipi di trattamento clinico.

Non sarà inoltre trascurato l'aspetto rivolto all'identificazione dei bersagli molecolari importanti per il controllo del processo tumorigenico e quindi suscettibili di sfruttamento per un approccio terapeutico mirato e personalizzato a specifici tipi o contesti tumorali. A questo aspetto verrà dato spazio limitatamente a quanto non ancora maturato e pertanto non finanziato lo scorso anno, per non creare interruzioni in un settore in continuo sviluppo. Ma soprattutto verranno privilegiati studi rivolti all'identificazione di bersagli molecolari coinvolti in eventi precoci del processo tumorigenico, caratterizzanti situazioni di rischio e/o di predittività di comportamento biologico o di risposta ad agenti a potenziale o comprovato utilizzo terapeutico.

Al di là di una giusta alternanza cronologica negli obiettivi, la convinzione nell'impegno della ricerca nel settore della prevenzione primaria e secondaria è fortemente motivata dall'evidenza recentemente emersa sull'importanza di una farmaco-prevenzione per alcune patologie, quali il tumore della mammella e del colon, e dalla chiara relazione tra la diagnosi precoce e la curabilità e guaribilità del tumore.

Verranno inoltre apprezzati i progetti che, pur essendo rivolti a più obiettivi sotto elencati, verranno finalizzati a specifiche patologie oncologiche.

BS2.1 Sottoprogetto 1: <u>Indicatori di rischio di insorgenza di tumore</u>

Razionale

Negli ultimi anni sono state identificate alterazioni biomolecolari responsabili del processo cancerogenetico. Evidenze sempre più chiare mostrano il ruolo di fattori

ereditari o acquisiti nel determinare la suscettibilità all'insorgenza della neoplasia. Allo scopo di disegnare e realizzare concrete procedure diagnostiche mirate alla prevenzione, sono ancora necessari profondi avanzamenti delle conoscenze sui fattori endogeni che determinano la suscettibilità alla malattia, sulla definizione del ruolo di eventi genetici o epigenetici e sulla rilevazione precoce delle impronte molecolari delle cellule trasformate o in fase preneoplastica.

Obiettivi:

BS2.1.1 Identificazione di marcatori e di determinanti del rischio neoplastico (endogeni, metabolici, ormonali, genetici ecc...)

BS2.1.2 Sviluppo di strategie e procedure diagnostiche propedeutiche alla prevenzione del rischio.

BS2.2 Sottoprogetto 2: Prevenzione primaria

Razionale

Studi promettenti hanno dimostrato la potenzialità di alcuni agenti, farmaci, molecole biologiche o prodotti naturali, nel modulare o inibire uno o più passaggi del processo multifase della cancerogenesi, culminante nell'insorgenza di tumori. È il caso degli studi riguardanti la proteina cicloossigenasi-2 (COX-2), una proteina la cui espressione è indotta a seguito di numerosi tipi di stress e si presenta a livelli elevati nella quasi totalità dei tumori colo rettali. Farmaci che inibiscono la produzione di questa proteina, quali gli anti-infiammatori non steroidei, potrebbero pertanto svolgere un importante ruolo profilattico nella prevenzione di questa neoplasia, come esperimenti condotti su topi geneticamente modificati, tali da mimare le condizioni della poliposi colica (FAP) starebbero a dimostrare.

Analogamente, esistono evidenze che antiestrogeni, quali il Tamoxifen, sono in grado di ridurre il rischio di carcinoma della mammella in popolazioni di donne ad alto rischio e pertanto meritano attenzione modelli sperimentali e clinici, quali ad esempio il carcinoma in situ, in grado di identificare end-points biologici predittivi dell'effetto antitrasformante a medio-lungo termine.

Recenti evidenze sembrano inoltre indicare un importante ruolo degli anti-androgeni nella prevenzione dei tumori della prostata.

Obiettivi:

BS2.2.1 Farmacoprevenzione ed altre strategie di modulazione del rischio in soggetti suscettibili di insorgenza della malattia neoplastica.

BS2.2.2 Modelli animali per lo studio delle strategie di prevenzione

BS2.3 Sottoprogetto 3: Approcci biomolecolari e strumentali per la diagnosi precoce e non invasiva

Razionale

La complessità ed eterogeneità delle caratteristiche genotipiche e fenotipiche delle cellule neoplastiche richiedono l'identificazione sempre più accurata e tecnologicamente sofisticata di biomarcatori tumorali che rappresentino indicatori non solo della presenza del processo neoplastico, ma anche delle sue caratteristiche biologiche. Per raggiungere tale scopo è necessario individuare non solo siti di indagine che siano ottimali per la esecuzione diagnostica moderatamente o non invasiva, e quindi idonei per un monitoraggio sempre più accurato e prolungato nel tempo, ma anche procedure diagnostiche che siano informative sulle complesse proprietà biologiche della cellula neoplastica. A tal proposito, un approccio diagnostico strumentale sempre più promettente è rappresentato dall'imaging molecolare, che coniuga la evidenziazione delle caratteristiche molecolari e funzionali della cellula neoplastica con la visualizzazione topografica. I recenti avanzamenti della risonanza magnetica, della medicina nucleare e dell'imaging ottico in questo settore potrà consentire non solo la diagnosi sempre più precoce di lesioni evidenziabili sulla base non del loro volume ma delle loro caratteristiche funzionali, ma anche il monitoraggio della loro modulazione dopo interventi terapeutici.

Obiettivi:

BS2.3.1 Identificazione di biomarcatori tumorali (proteine, peptidi, acidi nucleici, ecc.) tessutali ed in fluidi biologici con tecnologie ad alta sensibilità e specificità.

BS2.3.2 Imaging molecolare dei tumori: sviluppo ed integrazione della diagnostica per immagine e strumentale. Applicazioni nella diagnosi precoce e nell'identificazione del comportamento tumorale (progressione, risposta alla terapia).

BS2.4 Sottoprogetto 4: Profili biomolecolari di prognosi e predittività dei tumori solidi e sistemici dell'età pediatrica ed adulta

Razionale

I rilevanti avanzamenti nelle conoscenze della struttura del genoma umano e delle sue funzioni, che porteranno in un prossimo futuro alla completa decodificazione dei geni che lo compongono, nonché della complessità delle risultanti proteine e delle loro modificazioni post-traduzionali, hanno mostrato come la identificazione delle caratteristiche biologiche delle cellule neoplastiche potrà derivare solo dalla integrazione di numerosi tratti fenotipici biochimico-molecolari che traccino specifici profili biomolecolari con evidenti ripercussioni sia a livello speculativo che applicativo. Negli ultimi anni gli approcci della genomica (ad esempio la definizione dei profili di espressione genica mediante microarrays di DNA) e, più recentemente, della proteomica hanno fornito importanti informazioni sulla tipizzazione dei tumori. Tuttavia, molte conoscenze sono ancora ad uno stadio precoce di sviluppo, soprattutto quelle che riguardano la combinazione degli aspetti genomici e proteomici. Ancora più oscuri sono gli aspetti traslazionali, in particolare il ruolo di specifici profili biomolecolari nel predire la risposta a vari agenti terapeutici o la evoluzione biologica del tumore stesso al fine di derivarne una informazione prognosticamente rilevante.

Obiettivi:

BS2.4.1 Identificazione, mediante screening di espressione, di profili molecolari di predittività della risposta ai vari agenti terapeutici.

BS2.4.2 Identificazione, mediante screening di espressione, di profili molecolari che correlano con la prognosi.

BS2.5 Sottoprogetto 5: Malattia Minima Residua: applicazioni cliniche

Razionale

Nonostante l'efficacia dei trattamenti locoregionali e/o sistemici, frequentemente non si raggiunge la totale eradicazione della neoplasia e permane una malattia minima residua con i problemi connessi ad una eventuale ripresa della stessa e alle strategie terapeutiche più idonee per prevenirla. E' necessario pertanto individuare tecnologie diagnostiche sempre più accurate per la valutazione ed il monitoraggio della malattia minima residua in pazienti affetti dai diversi istotipi tumorali e caratterizzare le micrometastasi, verosimilmente costituite da popolazioni selezionate di cellule tumorali, ancora dotate di spiccata eterogeneità biologica, da un punto di vista genotipico e fenotipico. Le strategie più idonee per il controllo della ripresa di malattia potrebbero avere come target sia le cellule tumorali sia le condizioni del microambiente in cui le micrometastasi si sviluppano.

Obiettivi:

BS2.5.1 Sviluppo ed applicazioni di tecnologie diagnostiche, strumentali e biomolecolari, per la valutazione ed il monitoraggio della malattia minima residua.

BS2.5.2 Strategie terapeutiche per Malattia Minima Residua

BS2.6 Sottoprogetto 6: Identificazione di bersagli molecolari per il controllo del processo neoplastico

Razionale

La trasformazione e progressione neoplastica è causata da una serie di alterazioni molecolari che riguardano molteplici livelli della complessa rete di trasduzione dei segnali cellulari che controllano vari aspetti biologici, quali il ciclo cellulare, la risposta al danno genotossico e il mantenimento della stabilità genomica, la morte o il differenziamento cellulare, l'assetto citoscheletrico e la motilità cellulare, i fattori di adesione cellulare e di interazione con il tessuto circostante, compresi gli eventi angiogenetici e quelli relativi alla sorveglianza immunitaria ed alla risposta infiammatoria. L' identificazione di tali alterazioni molecolari e del loro possibile ruolo, quali bersagli di appropriati interventi correttivi, rappresenta la principale sfida per una idonea strategia terapeutica mirata agli eventi che costituiscono le tappe

eziopatogenetiche della malattia. In considerazione della complessità del fenomeno neoplastico, l'approccio sperimentale richiede la combinazione di interventi correttivi su molteplici bersagli molecolari, attraverso molteplici strategie terapeutiche, che mimano, in maniera opportunamente riprogrammata, gli eventi biologici della cellula neoplastica e le sue interazioni con l'ospite.

La validazione di queste strategie per il controllo del processo neoplastico, fin dalle sue fasi più precoci, richiede lo sviluppo a livello preclinico, di idonei modelli sperimentali patogenetici, cellulari o animali. Infine, la conoscenza del ruolo di queste terapie biomolecolari nel modulare la risposta a trattamenti convenzionali e dei vari tipi di interazione può evidenziare potenzialità terapeutiche sinergiche, importante presupposto per il loro trasferimento e validazione in clinica.

Obiettivi:

BS2.6.1 Identificazione di nuovi bersagli biomolecolari della cellula neoplastica e del microambiente tumorale per terapie innovative e valutazione della efficacia della loro regolazione anche in combinazione con agenti terapeutici convenzionali (ad es. chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale).

BS2.6.2 Sviluppo di farmaci e di strategie terapeutiche mirate su base biologica (farmacogenomica, terapia genica, differenziativa, immunologica e antinfiammatoria).

BS2.6.3 Modelli preclinici (animali e cellulari) per la validazione terapeutica delle strategie innovative.

BS2.6.4 Sviluppo di strategie terapeutiche in base alle conoscenze molecolari anche in combinazione con trattamenti sistemici convenzionali.

PROGETTO STRATEGICO

BS3 – "MALATTIE INFETTIVE "

Il progetto Malattie Infettive si articola in tre Sottoprogetti, ciascuno composto da diversi obiettivi specifici. I Sottoprogetti sono:

1. **Patologie di origine microbica con particolare riferimento alle Patologie Respiratorie Emergenti e Riemergenti**
2. **Terapie Innovative e meccanismi di patogenesi**
3. **Zoonosi**

Sarà possibile concorrere con una proposta relativa ad una o più degli obiettivi indicati in uno dei tre Sottoprogetti.
La durata complessiva del progetto sarà di 24 mesi.

PREMESSA

Le malattie infettive, lungi dall'essere sotto controllo, come erroneamente previsto negli anni '60 e '70, costituiscono un insopportabile fardello in termini di morbosità, mortalità e costo delle cure. Alcune di esse sono stigmate di povertà (malaria, tubercolosi, AIDS) ed in particolare una di esse la tubercolosi è stata dichiarata, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, per la prima ed unica volta nella sua storia, un'emergenza globale. Negli anni che vanno dal 1974 ad oggi, circa una quarantina di nuovi agenti infettivi sono stati scoperti (da Legionella ai virus delle febbri emorragiche, passando attraverso i virus epatitici nonA/nonB ed all'HIV), l'ultimo dei quali, l'agente (o gli agenti) della cosiddetta SARS, attualmente riempie anche le pagine dei nostri quotidiani. Infine, è ormai concreta la possibilità di un uso intenzionale terroristico di agenti infettivi, manipolati in modo tale da non essere controllati con i comuni presidi preventivi e terapeutici.

A queste emergenze infettivologiche che natura "matrigna" ci invia ogni anno, ed i bioterroristi potrebbero inviarci in futuro, si aggiungono severe carenze scientifiche ed alcuni errori di comportamento medico che rendono il quadro del futuro controllo delle malattie infettive certamente non a tinte rosee. Da anni sembra essersi esaurita quell'attività di scoperta di nuovi antibiotici che ha caratterizzato gli anni 70 ed 80 con la generazione di farmaci altamente battericidi e lunga emivita, assistendosi contemporaneamente all'aggravarsi ed estendersi dei fenomeni di antibiotico-resistenza che, almeno per alcuni specifici settori, stanno rendendo molto difficile un

trattamento eziologico (vedi, ad es. le infezioni da enterococchi e stafilococchi vancomicina-resistenti e le infezioni da micobatteri multidrug resistant).

D'altro canto, gli innegabili successi della terapia antiretrovirale con la generazione di farmaci che hanno drasticamente ridotto morbosità e mortalità da AIDS, si sono ancora solo in piccola misura riflessi sulla generalità dei virus patogeni le cui malattie rimangono nella loro stragrande maggioranza, refrattarie ad interventi chemioterapici specifici. L'estrema variabilità e ricombinazione genetica ed imponenti fenomeni ecologici (deforestazione, aumento della temperatura globale, evoluzione dei vettori ed altri) si fondono nel modificare di continuo ed imprevedibilmente patrimonio genetico e fitness ambientale dei microrganismi, generando nuovi, aggressivi patogeni per l'uomo e diminuendo seriamente la nostra capacità di difesa dal loro attacco.

In questo quadro generale, le infezioni dell'apparato respiratorio costituiscono una proporzione assai rilevante dell'intero burden infettivo a carico dell'umanità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che queste infezioni rappresentano la quarta causa principale di mortalità complessiva nel mondo, con circa tre milioni di decessi ogni anno. Gli approcci diagnostici delle infezioni respiratorie sono largamente insufficienti ed il loro trattamento, conseguentemente inappropriato, specialmente in ambito comunitario (in particolare delle infezioni del basso tratto respiratorio causate da agenti quali Streptococcus pneumoniae, Moraxella catharralis Hemophilus influenzae ed alcune specie di batteri Gram-negativi appartenenti ai generi Pseudomonas e Klebsiella) è una delle cause primarie dell'insorgenza ed estensione del sempre più grave fenomeno dell'antibiotico resistenza. Inoltre, l'elevata trasmissibilità di molti fra gli agenti causali d'infezione respiratoria induce un'elevata e continua richiesta di cure mediche nonché la generazione di comportamenti medici, di sanità pubblica e sociali che cambiano gli stili di vita ed impongono costi addizionali al sistema sanitario.

Agenti virali, Legionella e S. pneumoniae (quest'ultimo con notevoli problemi di resistenza alla penicillina ed ai macrolidi) sono vieppiù implicati in patologie acute in comunità ed in ospedale, mentre Mycobacterium tuberculosis rimane una grande emergenza globale, con punti di notevole criticità anche nel nostro Paese (immigrati, persone senza fissa dimora o soggetti istituzionalizzati, ed almeno in parte, soggetti cronicamente infetti da ceppi multiresistenti ai farmaci di prima linea). Inoltre varie infezioni dell'apparato respiratorio, spesso in forma cronica, sono da tempo note costituire un importante concausa di sequele tardive di grande impatto nella popolazione. Esempi recenti sono la cardiopatia ischemica associata all'infezione da Chlamydia pneumoniae e/o Cytomegalovirus nonché alcune sindromi asmatiche con chiara associazione ad agenti virali. Di più recente risonanza, e con intricati meccanismi patogenetici e difficoltà

terapeutiche, le associazioni fra vari agenti microbici (Chlamydia stessa, Micoplasmi, specie del genere Moraxella ed altri) nelle esacerbazioni della bronchite cronica, con costi assai elevati in termini di trattamento ed ospedalizzazione. A questo quadro vanno aggiunti :

i) la conclamata capacità di vari agenti virali (influenza, virus respiratorio sinciziale, coronavirus) di costruirsi sets antigenici differenziati, con elevata probabilità di aumentato potere patogeno e di immunoevasione ;

ii) l'emergenza di nuove e pericolose associazioni fra agenti virali, e forse anche batterici, con primario serbatoio in animali selvatici e di allevamento, poco conosciuti, ed alcuni ancora del tutto da studiare, come dimostrato dalla recentissima emergenza della sindrome Urbani (SARS).

iii) il fatto che le sindromi respiratorie sono da tutti indicate come le più probabili in caso di attacco bioterroristico con agenti di classe A, come i recenti episodi di buste all'antrace stanno a dimostrare.

Con questa premessa, il nuovo progetto Malattie Infettive intende colmare almeno alcuni dei gaps di conoscenza ed applicazione presenti nella situazione italiana specifica, finalizzando le ricerche al controllo della patologia infettiva respiratoria ed allo sviluppo di nuovi strumenti terapeutici. Nel complesso, le ricerche in queste due aree potranno ricostituire/rinvigorire il nostro armamentario antinfettivo, promovendo aggregazione ed integrazione dei temi di ricerca in cui la comunità scientifica nazionale appare essere più propositiva e competitiva. Il progetto non prevede l'inclusione nei suoi approcci di strategie più "convenzionali" già indirizzate in precedenti programmi quali gli antibiotici ed i vaccini.

Si propongono pertanto i seguenti due sottoprogetti coerenti e concordanti nelle finalità generali:

BS3.1 Sottoprogetto 1: "Patologie di origine microbica con particolare riferimento alle Patologie respiratorie emergenti e riemergenti"

BS3.2 Sottoprogetto 2: "Terapie innovative e meccanismi di patogenesi"

BS3.3 Sottoprogetto 3: "Zoonosi"

BS3.1 Sottoprogetto 1: Patologie di origine microbica con particolare riferimento alle Patologie respiratorie emergenti e riemergenti

RAZIONALE

La patologia infettiva respiratoria pone vari e gravi problemi che si distribuiscono equamente dalle difficoltà diagnostiche, dalla definizione appropriata di caso all'inquadramento nosologico, dalla appropriata terapia alla prevenzione e controllo con le connesse determinazioni

dei rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio. E' da notare, in proposito che, se si esclude il caso dell'influenza, la prevenzione vaccinale (che da sempre costituisce non solo l'intervento sanitario alla lunga risolutivo ma anche quello nel breve termine con migliore rapporto costo/beneficio) contro i virus respiratori è di fatto assente, mentre essa rimane largamente insufficiente per le patologie batteriche, atteso che abbiamo, in parte, vaccini efficaci contro l'emofilo e lo pneumococco, ma questa efficacia è evidente solo per le batteriemie e le meningiti, mentre è dubbia o modesta per le sindromi respiratorie, anche di difficile stima quantitativa per i notevoli problemi di inquadramento diagnostico sopra accennati.

Appare pertanto urgente e necessario promuovere ricerche integrate in questo critico settore della patologia infettiva umana ed animale. Queste ricerche dovranno, in primis, applicarsi a sfruttare i notevoli avanzamenti tecnologici che caratterizzano settori biomedici avanzati, con orientamento al problem solving specifico della patologia respiratoria. Integrazione di approcci biomolecolari avanzati quali il DNA micro- e macroarray, le metodologie dell'espressione genica e quelle tipiche della proteomica come ad. Es. il MALDI-TOF, le tecniche avanzate di bio-imaging e bioinformatica potranno costituire, nel loro insieme, una svolta critica nella diagnosi di laboratorio che a sua volta costituirà la base razionale di un adeguato trattamento. Dovranno essere favoriti approcci biomolecolari "routine-friendly" previo sviluppo di adeguate validazioni e standardizzazione.

Dal punto di vista dell'eziopatogenesi, saranno importanti studi in vitro ed in vivo miranti soprattutto a definire i meccanismi dell'emergenza, della fitness ambientale ed animale, e della trasmissione di nuove specie microbiche, in particolare nuove entità virali, o nuovi cloni virulenti di specie note. Approcci combinati e studi integrati con modelli di medicina veterinaria ed umana sembrano particolarmente appropriati per lo sviluppo di questo settore.

Nel settore dell'epidemiologia e della clinica, sono ritenuti particolarmente necessari studi pluricentrici di incidenza ed eziologia delle infezioni del basso tratto respiratorio sia in comunità che in soggetti ospedalizzati, miranti altresì a determinare le strategie diagnostiche ottimali, integrando i dati del laboratorio avanzato con i dati clinici ed atomo-patologici, nonché definire strategie per nuovi interventi terapeutici che mirino anche a razionalizzare prescrizione ed uso di farmaci antimicrobici.

OBIETTIVI SPECIFICI

Nel complesso, si individuano i seguenti obiettivi specifici di ricerca :

BS3.1.1. la messa a punto di rapide e quantitative metodologie diagnostiche laboratorio e cliniche, ad alto valore predittivo, con l'utilizzazione degli strumenti avanzati della post-genomica e con particolare riguardo alla rapida identificazione di nuove specie/cloni virulenti

BS3.1.2 la comprensione, tramite studi di laboratorio e clinici, della patogenesi delle principali infezioni respiratorie, con particolare rilievo all'uso di appropriati modelli sperimentali

BS3.1.3 la valutazione del ruolo effettivo come causa o con-causa di agenti virali e batterici in alcune rilevanti sindromi respiratorie come l'asma e la COPD

BS3.1.4 la comprensione dei meccanismi di variazione antigenica, immunoevasione e molecular mimicry nelle virosi e nelle altre patologie respiratorie

BS3.1.5 L'estensione ed i meccanismi dell'antibiotico-resistenza nei principali patogeni batterici respiratori

BS3.1.6 La generazione di nuovi strumenti terapeutici e preventivi per i principali agenti d'infezione respiratoria, con particolare riguardo all'identificazione di potenziali antigeni vaccinali per gli agenti orfani di vaccino.

RISULTATI ATTESI

- E' attesa la generazione di nuove conoscenze ed applicazioni che rendano più facile la diagnosi e migliorino la prognosi delle infezioni gravi dell'apparato respiratorio, con grande beneficio in termini di razionalizzazione dell'uso dei farmaci antimicrobici e con miglioramento dei servizi sanitari ed abbassamento dei relativi costi

BS3.2 Sottoprogetto 2: <u>Terapie Innovative e meccanismi di patogenesi</u>

RAZIONALE

A fronte dei bisogni di ricerca sanitaria espressi in premessa, cioè la necessità che si approntino nuovi strumenti terapeutici che ricostituiscano/rinvigoriscano il nostro armamentario antinfettivo, oggi esiste la concreta possibilità di ridefinire e ridisegnare molti di questi strumenti sulla base delle straordinarie conquiste della genomica e della proteomica che nei prossimi anni potranno farci comprendere, per ogni patogeno, l'insieme delle sue informazioni genetiche, delle

modalità della loro espressione, delle proteine costituenti la cellula e del loro modo di interagire ed integrarsi nella struttura cellulare e di organo. Tutto questo potrà generare conoscenze critiche per l'individuazione di nuovi avanzati bersagli terapeutici selettivi.

Infine, ma non ultimo, abbiamo a disposizione informazioni sempre più approfondite sui meccanismi con cui l'ospite si difende dal parassita, con particolare riferimento all'immunità naturale ed alle modalità con cui questa contribuisce decisivamente all'instaurarsi delle risposte specifiche, talché l'immunoterapia (cellulare ed umorale) acquista nuova luce ed impeto, potendo integrare e/o sostituire la chemioterapia in molte circostanze.

In conclusione, esiste una seria base scientifica ed un forte razionale per ricerche miranti a generare nuove conoscenze che direttamente od indirettamente possano contribuire alla generazione e validazione di una varietà di nuovi strumenti terapeutici, in particolare immunoterapeutici, che possano contrastare in maniera efficace le nuove e ricorrenti minacce alla salute pubblica vaccini.

OBIETTIVI SPECIFICI

Si identificano per questo sottoprogetto i seguenti obiettivi:

BS3.2.1 Studi integrati di patogenesi/immunità che specificamente e selettivamente siano diretti alla conoscenza dei meccanismi di immunoevasione/farmacoresistenza nonché dei meccanismi molecolari di interazione microrganismo-ospite

BS3.2.2 Farmaci ad attività immunomodulatoria, d'origine anche microbica, che in particolare contrastino i meccanismi di immunoevasione da parte di agenti microbici

BS3.2.3 Peptidi naturali e sintetici ad attività antimicrobica e loro ingegnerizzazione/formulazione per espletamento dell'attività

BS3.2.4 Nuovi prodotti naturali (derivati da piante od animali)

BS3.2.5 Terapie umorali (anticorpi monoclonali, anticorpi umanizzati ed umani; single chains, domini anticorpali; citochine, antagonisti e recettori)

BS3.2.6 Terapie cellulari (linee e cloni linfocitari, cellule dendritiche)

BS3.2.7 Farmaci genomici/proteomici: identificazione ed uso di sequenze di DNA ed RNA ad attività specifica inibitoria di funzioni essenziali microbiche.

RISULTATI ATTESI

- E' attesa la generazione/validazione di farmaci basati su nuove concezioni (in particolare genofarmaci ed immunofarmaci) attivi in modelli sperimentali e pre-clinici di malattie infettive.

BS3.3. Sottoprogetto 3: Zoonosi

RAZIONALE

Un altro importante capitolo delle malattie infettive sempre attuale e, per alcuni versi, di aumentato interesse è rappresentato dalle zoonosi.

Il rapporto uomo/animale, in senso lato, sta subendo significativi mutamenti e con sempre maggiore frequenza si osserva una stretta coabitazione tra l'uomo e gli animali da compagnia "classici" e gli animali esotici. Il rischio di trasmissione di patogeni ad attività zoonosica diventa quindi sempre maggiore a fronte di conoscenze eziopatogenetiche e di strumenti diagnostici spesso insufficienti.

Non trascurabile, infine il ruolo svolto da agenti patogeni veicolati con gli alimenti.

OBIETTIVI SPECIFICI

Si identificano in questo sottoprogetto i seguenti obiettivi:

BS3.3.1. Studi di patogenesi, epidemiologia ed immunità delle zoonosi, in particolare di quelle "emergenti".

BS3.3.2 Tecniche diagnostiche innovative applicate alle zoonosi.

RISULTATI ATTESI

Si prevede di:

- aumentare le conoscenze sulla patogenesi e l'epidemiologia di alcune zoonosi ancora non perfettamente note;
- sviluppare e/o standardizzare tecniche diagnostiche innovative da applicare alle zoonosi

PROGETTO STRATEGICO
BS4 - "MECCANISMI DI DANNO NEURONALE E STRATEGIE DI PROTEZIONE E RIPARAZIONE DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE. STUDIO DEI MECCANISMI PATOGENETICI MEDIANTE BIOTECNOLOGIE INNOVATIVE"

Strutturazione

Il progetto è articolato in 4 sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici. Sarà possibile concorrere con una proposta relativa ad uno o più sottoprogetti, o ad uno o più obiettivi di un singolo sottoprogetto.

La durata complessiva del progetto è di 24 mesi.

Premessa

Con il termine di malattie neurodegenerative si intende un insieme composito di entità nosografiche accomunate da alcune caratteristiche patologiche e cliniche. Da un punto di vista patologico, infatti, tali malattie sono caratterizzate da un processo cronico di morte neuronale, non accompagnato da franca infiammazione e che esita in gliosi. Clinicamente, invece, esse esordiscono in maniera strisciante nell'età adulta ed hanno un decorso inesorabilmente progressivo. Benché nelle fasi iniziali possono assumere un carattere focale, le malattie neurodegenerative in genere colpiscono bilateralmente uno specifico sistema neuronale, dando luogo ad una sintomatologia clinica estremamente variegata. Ad oggi sono state individuate molteplici entità cliniche, le più frequenti delle quali sono la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la malattia di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica.

Sebbene per alcune di esse si disponga di strumenti terapeutici atti a controllare, almeno nelle fasi iniziali, la sintomatologia clinica, le malattie neurodegenerative rimangono tuttora delle malattie inguaribili, che comportano notevoli costi in termini di sofferenza personale e di assistenza socio-sanitaria. Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni dalla ricerca bio-medica, infatti, non esiste ancora nessun intervento terapeutico che si sia dimostrato in grado di far regredire, o di arrestare, il processo patologico alla base ditali disturbi. Tale situazione dipende in gran parte dal

fatto che i meccanismi cellulari e molecolari che sono alla base del danno neuronale che si osserva nelle diverse malattie neurodegenerative restano in buona parte sconosciuti. Il miglioramento delle conoscenze scientifiche sui meccanismi patogenetici della malattie neurodegenerative è pertanto un obiettivo essenziale per lo sviluppo di interventi terapeutici sempre più efficaci.
Questo progetto, pertanto, si propone di affrontare il problema delle malattie neurodegenerative a più livelli, innanzitutto quello della comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari del danno neuronale, e in secondo luogo quello degli interventi diagnostici e terapeutici atti ad individuare precocemente tali condizioni patologiche ed ad arrestare l'evoluzione della malattia.

BS4.1 Sottoprogetto 1: Fattori alla base della vulnerabilità neuronale selettiva

Razionale

La morte selettiva di specifici tipi neuronali del sistema nervoso centrale è una caratteristica fondamentale delle malattie neurodegenerative. Numerose evidenze depongono a favore del fatto che in patologie come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la malattia di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica, i processi di degenerazione interessano in maniera estremamente selettiva alcuni tipi cellulari, risparmiandone altri. Eventi come l'eccitotossicità da glutammato, mutazioni di particolari geni, lo stress ossidativo e il danno mitocondriale potrebbero essere induttori di morte neuronale in alcuni tipi cellulari particolarmente suscettibili, innescando il programma di morte cellulare apoptotica o portando alla morte per necrosi.
In questo contesto, pertanto, è utile chiarire le caratteristiche molecolari e cellulari che rendono specifici tipi neuronali suscettibili ad un particolare insulto, così come sviluppare strumenti di diagnosi precoce di tali disordini neurologici. E' altresì importante individuare quali sono i fattori cellulari intrinseci che conferiscono neuroprotezione nei confronti di un determinato evento patogeno e che spiegano come alcune popolazioni cellulari vengano caratteristicamente risparmiate nelle diverse malattie neurodegenerative.

Obiettivi

BS4.1.1 Modelli in vivo ed in vitro: sviluppo di modelli in vivo ed in vitro per lo studio delle proprietà molecolari e cellulari dei neuroni del sistema nervosi centrale;

BS4.1.2 Suscettibilità al danno neuronale: individuazione delle proprietà di membrana e sinaptiche coinvolte nella maggiore o minore suscettibilità al danno neuronale delle diverse popolazioni cellulari;

BS4.1.3 Geni di protezione o vulnerabilità neuronale: individuazione di geni, trascritti proteici e markers biochimici che conferiscono protezione o vulnerabilità neuronale;

BS4.1.4 Diagnosi precoce nella malattia neurodegenerativa: strumenti di diagnosi precoce del selettivo danno cognitivo e del comportamento secondario a compromissione di specifiche popolazioni neuronali nei pazienti con malattia neurodegenerativa.

BS4.2 Sottoprogetto 2: Studio sperimentale e clinico della morte neuronale nelle malattie neurodegenerative

Razionale

Molteplici evidenze sperimentali e cliniche hanno mostrato come la morte cellulare all'interno del sistema nervoso centrale avvenga essenzialmente attraverso due distinti meccanismi: la necrosi e l'apoptosi. Entrambi i tipi di morte cellulare si riscontrano nelle diverse malattie neurodegenerative, con prevalenza dell'un tipo o dell'altro in base alla specifica entità clinica e alla fase di malattia. La necrosi generalmente si verifica in seguito ad un grave danno metabolico cellulare, che causa deplezione di substrati energetici con conseguente impossibilità per la cellula di mantenere la segregazione ionica esistente tra l'interno e l'esterno della membrana plasmatica. Come conseguenza di ciò, la cellula si rigonfia osmoticamente e muore per lisi. Al contrario, l'apoptosi è un processo che si verifica in seguito ad insulti protratti meno intensi, che richiede l'attivazione di uno specifico programma genetico, il consumo di ATP e che porta a frammentazione nucleare.

In considerazione della non omogeneità dei processi patogenetici che avvengono in corso di malattia neurodegenerative, pertanto, è cruciale approfondire sempre più la conoscenza dei meccanismi cellulari che sono alla base tanto della morte cellulare per necrosi che di quella per apoptosi. E' altresì essenziale sviluppare metodiche di indagine neuroradiologica in grado di quantificare il danno neuronale nei pazienti affetti da tali patologie.

Obiettivi

BS4.2.1 Tecniche di laboratorio: sviluppo e perfezionamento di tecniche di laboratorio per lo studio della morte cellulare necrotica e apoptotica;

BS4.2.2 Fasi morte neuronale: approfondimento dello studio delle diverse fasi della morte neuronale necrotica ed apoptotica ed individuazione della loro potenziale reversibilità;

BS4.2.3 Molecole coinvolte: individuazione delle molecole coinvolte nel segnale di morte cellulare programmata;

BS4.2.4 Markers: individuazione di specifici e precoci markers neuroradiologici, neurofisiologici e neurocognitivi associati al danno neuronale nelle patologie neurodegenerative.

BS4.3 Sottoprogetto 3: <u>Fisiopatologia e markers biochimici nelle malattie neurodegenerative</u>

Razionale

Nelle malattie neurodegenerative si verifica un accumulo di macromolecole perossidate. Tale evidenza suggerisce che lo stress ossidativo, secondario alla produzione di specie reattive ossidanti, esercita un ruolo importante nella patogenesi df tali disordini neurologici. Negli ultimi anni, inoltre, anche il cattivo metabolismo energetico, specie mitocondriale, è stato riconosciuto come fattore cruciale nello sviluppo delle malattie neurodegenerative, forse favorendo, in concomitanza con l'insulto ossidativo, fenomeni di eccitotossicità. E' questo un fenomeno patologico dovuto ad una abnorme stimolazione dei recettori per il glutammato ed in grado di portare a morte neuronale sia necrotica che apoptotica.

E' interessante notare che anche laddove sia chiara la base francamente genetica di una specifica malattia degenerativa, la morte di uno specifico sistema neuronale tende ad associarsi ad un particolare deficit metabolico o ad una predisposizione all'insulto ossidativo. E' questo il caso della malattia di Huntington, che si associa ad una alterazione della funzionalità del complesso mitocondriale II, della malattia di Parkinson, che si associa ad una alterazione del complesso mitocondriale I e di alcune forme di sclerosi laterale amiotrofica, in cui si riscontra un deficit dei meccanismi di smaltimento di specie reattive dell'ossigeno.

Si comprende facilmente, pertanto, l'importanza dello studio del ruolo dello stress ossidativo, del danno metabolico e della eccitotossicità da glutammato nelle malattie neurodegenerative, così come dell'individuazione di specifici markers genetici e biochimici associati a tali eventi patologici.

Obiettivi

BS4.3.1 Modelli animali: sviluppo di modelli animali in vitro ed in vivo di patologie neurodegenerative umane;

BS4.3.2 Stress ossidativo, danno energetico e insulto eccitotossico: studi degli effetti dello stress ossidativo, del danno energetico e dell'insulto eccitotossico sui neuroni del sistema nervoso centrale;

BS4.3.3 Nuove tecniche di immagine: individuazione del potenziale delle nuove tecniche di immagine per lo studio dello stress ossidativo e delle alterazioni energetiche nelle malattie neurodegenerative;

BS4.3.4 Markers biochimici: individuazione di markers biochimici associati alle varie malattie neurodegenerative;

BS4.3.5 Markers genetici: individuazione di markers genetici associati alle varie malattie neurodegenerative.

BS4.4 Sottoprogetto 4: <u>Strategie terapeutiche nelle malattie neurodegenerative</u>

Razionale

La comprensione dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie neurodegenerative rappresenta una tappa essenziale per la messa a punto di trattamenti farmacologici atti a prevenire o rallentare lo sviluppo dei sintomi clinici tipici ditali gravi disordini neurologici. Bisogna però osservare che, nonostante negli ultimi anni si sia resa disponibile una notevole mole di dati sulle basi genetiche e patogenetiche delle malattie degenerative, i trial clinici nazionali ed internazionali impostati su tali basi scientifiche hanno spesso dato risultati deludenti. E' questo un chiaro indizio della necessità di insistere sulla strada della ricerca farmacologica, allo scopo di individuare molecole sempre più efficaci per la prevenzione ed il trattamento delle malattie neurodegenerative. Un notevole impulso, inoltre, va dato alla ricerca sulle cellule staminali e su altre terapie non convenzionali per un loro possibile impiego nella terapia protettiva e ricostruttiva delle malattie neurodegenerative.

Obiettivi

BS4.4.1 Prevenzione morte neuronale: sviluppo e perfezionamento di interventi farmacologici atti a prevenire la morte neuronale;

BS4.4.2 Nuovi trial clinici con farmaci potenzialmente efficaci nelle malattie neurodegenerative;

BS4.4.3 Neurotrofine: ruolo delle neurotrofine nella prevenzione del danno neuronale;

BS4.4.4 Trapianti cellulari: nuove conoscenze sul potenziale terapeutico dei trapianti cellulari nelle malattie neurodegenerative;

BS4.4.5 Innovazioni terapeutiche: sviluppo di approcci terapeutici innovativi alle malattie neurodegenerative.

PROGETTO STRATEGICO

BS5 – "TRAPIANTI E PATOLOGIA D'ORGANO INVALIDANTE"

Strutturazione

Il progetto comprende due sottoprogetti con diversi obiettivi specifici. Sarà possibile concorrere con una proposta relativa a uno o più degli obiettivi specifici indicati.
La durata complessiva del progetto sarà di 24 mesi.

Premessa

E' ormai noto che l'insufficienza funzionale di un organo o tessuto può verificarsi in tempi brevi (insufficienza acuta) o in tempi più lunghi (insufficienza cronica). Nel primo caso prevale una morte massiva delle cellule dei tessuti interessati per processi di apoptosi e/o di necrosi. Nel secondo caso il processo appare più lungo e il danno cellulare consiste di una lenta degradazione *subletale*, a volte reversibile, che solo lentamente progredisce verso la morte per apoptosi. In ambedue i casi, a parte la possibilità della emodialisi nel caso di insufficienza renale, alla fine è necessario intervenire con un trapianto d'organo.
Bisogna tuttavia riconoscere che i risultati a lungo termine del trapianto di organi e tessuti non sono ancora ottimali. Ciò si riflette nel progressivo incremento delle liste d'attesa a cui contribuisce ormai per il 50% la necessità di un secondo trapianto. Infatti, mentre per un trapianto di rene non più funzionante è possibile tornare alla dialisi, per cuore, fegato, e polmone è necessario trovare un altro organo e fare un secondo trapianto. Questa, a causa della scarsa disponibilità di organi, non è sempre una via facilmente praticabile per cui la conseguente mortalità appare elevata. Questo costituisce un importante limite ai potenziali vantaggi offerti dalla medicina del trapianto.

Gli obiettivi generali di questo progetto strategico vogliono stimolare nuove strategie per ottimizzare l'uso e i risultati a lungo termine dei trapianti, non solo nel reperimento e selezione di organi e tessuti da trapiantare, ma anche con una più approfondita conoscenza a monte delle malattie croniche invalidanti causa primaria dei trapianti e con una migliore conservazione della funzione dell'organo prima e dopo il trapianto. Risultati attesi sono una riduzione della mortalità, un miglioramento della qualità della vita e una diminuzione dei costi per il SSN.

Razionale

Il trapianto é ormai diventato il trattamento di scelta per molte malattie che compromettono in modo irreversibile la funzione di organi e tessuti. Poiché molti problemi della medicina del trapianto rimangono ancora irrisolti, é necessaria l'azione congiunta di avanzate competenze multidisciplinari per dare risposta a queste domande con tecnologie e strategie innovative con immediato sulla sanità pubblica. In particolare, è necessario ottimizzare alcuni aspetti del problema generale:

1.-La carenza di organi ha indotto ad identificare nuovi criteri di selezione dei donatori,

2.-Nuove strategie per preservare l'organo fino al momento del trapianto

3.-Evitare o limitare i danni da riperfusione

4.-Nuovi approcci chirurgici

5.-Limitare i danni legati alla risposta immune e al rigetto, mediante nuove strategie di controllo e di prevenzione della risposta acuta e cronica.

6.-Stimolare la protezione dell'organo trapiantato e la riparazione del danno cellulare subletale prima che progredisca verso la necrosi.

Nonostante la ricerca nel campo dell'immunologia del trapianto abbia contribuito ad accrescere le nostre conoscenze sui meccanismi della risposta immune e a sviluppare nuovi farmaci, i risultati a lungo termine del trapianto di organi rimangono ancora non ottimali:

1. La tossicità dei farmaci anti-rigetto e le complicanze infettive e tumorali legate al trattamento farmacologico cronico, hanno fatto aumentare gli sforzi per identificare meccanismi e strategie di tolleranza trasferibili nella pratica clinica. In questo senso l'impiego del midollo osseo o delle cellule staminali del donatore in combinazione con il trapianto di un organo solido sembra essere un approccio promettente ma ancora da definire in molti aspetti prima del suo utilizzo definitivo in clinica. D'altra parte la scelta della sorgente più idonea di cellule staminali (da midollo osseo, sangue periferico o da cordone ombelicale) rimane un problema critico.
2. La prospettiva della terapia genica applicata al trapianto rappresenta pure un'altra altra sfida aperta in questo settore. Inoltre nel tentativo di individuare nuove fonti di reperimento di organi, è stata proposta la strategia dello xenotrapianto, ma molto rimane da chiarire riguardo ai peculiari meccanismi di rigetto perché questa tecnica trovi la sua applicazione clinica.
3. Anche le conoscenze acquisite in questi ultimi anni sui meccanismi di danno cellulare subletale, che condiziona poi la progressiva perdita di funzione dell'organo trapiantato,

aprono nuove prospettive per prolungare la sopravvivenza del trapianto attraverso strategie innovative di riparazione molecolare delle cellule in stato subletale.

4. Infine, diagnosi, prevenzione e trattamento delle complicanze infettive rappresentano una delle sfide più rilevanti nella gestione dei pazienti immunosoppressi, in particolare dei pazienti con trapianto di organi o di midollo osseo. L'attuale disponibilità di nuovi e potenti farmaci anti-rigetto condiziona infatti l'emergenza di vecchi e nuovi agenti infettivi con maggiore frequenza rispetto al recente passato, per i quali molti quesiti rimangono tuttora irrisolti.

In pochi campi delle scienze mediche sono stati raggiunti ha fatto tanti progressi in pochi decenni come in quello dei trapianti. Ne sono un esempio gli avanzamenti conseguiti nei diversi settori della fisiopatologia del rigetto di organi e tessuti trapiantati, nella messa a punto di nuovi farmaci anti-rigetto più specifici e selettivi, e nei tentativi, seppure per ora a livello sperimentale, di prolungare in modo indefinito la sopravvivenza del trapianto senza dover utilizzare in modo cronico e solo in minima misura farmaci immunosoppressivi. Tra i più significativi vanno segnalati:

- La definizione di nuovi criteri di reperimento di organi e di procedure chirurgiche per ridurre il divario tra richiesta di organi e disponibilità di donatori (il trapianto simultaneo di due reni marginali, l'utilizzo del fegato "diviso" per il trapianto pediatrico e dell'adulto).
- La messa a punto di nuove soluzioni di perfusione per meglio preservare gli organi e ridurre il danno da ischemia/riperfusione.
- La caratterizzazione dei segnali di costimolazione e di molecole di adesione nell'attivazione dei linfociti T e B responsabili della reazione di rigetto acuto.
- L'identificazione di vie di signalling per la riparazione molecolare di cellule in stato subletale degli organi e tessuti trapiantati.
- L'ingresso nella pratica clinica del trapianto di nuovi farmaci anti-rigetto in aggiunta o in sostituzione di quelli convenzionali; lo studio di strategie farmacologiche innovative per inibire in modo specifico segnali di costimolazione, molecole di adesione e molecole accessorie di attivazione di linfociti T.
- La definizione di protocolli sperimentali che attraverso l'impiego di cellule staminali ematopoietiche e cellule dendritiche del donatore permettono di rendere il ricevente

"tollerante" verso l'organo o il tessuto del donatore senza dover impiegare, o almeno solo in misura ridotta, i farmaci anti-rigetto.

- I primi passi a livello sperimentale per applicare la terapia genica al trapianto d'organo e di tessuti per modulare localmente la reazione di rigetto nell'organo/tessuto trapiantato senza compromettere le difese immunitarie sistemiche, riducendo perciò il rischio di infezioni e tumori.
- Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche del sangue periferico o del cordone ombelicale in alternativa al trapianto di midollo osseo nella terapia delle leucemie.
- Lo sviluppo di nuove tecnologie e strategie di ingegneria genetica per prevenire il rigetto iperacuto nello xenotrapianto.

Questi risultati sono frutto di anni di ricerca, che hanno aumentato enormemente le nostre conoscenze e hanno contribuito a prolungare la sopravvivenza del trapianto d'organo e aprono ora nuove prospettive per la riparazione tessutale.

Obiettivi generali

Il presente progetto si propone nelle sue linee generali di sviluppare strategie terapeutiche innovative per la modulazione della risposta immune nell'allo- e xenotrapianto con l'obiettivo di fornire organi per la maggior parte dei potenziali riceventi, e prolungare in modo indefinito la sopravvivenza del trapianto, e trasferire nella pratica clinica del trapianto approcci alla riparazione tessutale.

I criteri di selezione per le tematiche specifiche in campo di trapianti e riparazioni tessutali comprendono avanzamenti rilevanti nei campi di ricerca suggeriti che indicano nuove opportunità nell'area specifica, individuano possibilità di miglioramenti reali nel campo di interesse, e permettono di identificare sotto-obiettivi verso cui limitare i finanziamenti. Ciò mira a implementare i progetti che evidenziano novità negli obiettivi e metodologia scientifica, possibilità di integrazione tra ricerca di base e ricerca clinica, e reale complementarietà di gruppi che partecipano ad uno specifico programma.

BS5 .1- Sottoprogetto 1: <u>Obiettivi specifici generali</u>

BS5.1.1 Ritardare la necessità del trapianto nelle patologie invalidanti: strategie di protezione preventiva e di riparazione del danno subletale nei tessuti che progrediscono verso l'insufficienza funzionale.

BS5.1.2 Espansione del pool di organi per il trapianto: procedure chirurgiche innovative per espandere il pool di organi per il trapianto di rene, di fegato, di polmone, di cuore e di pancreas, incluse le tecniche laparoscopiche per l'espianto da donatore vivente.

BS5.1.3 Danno da ischemia/riperfusione: la caratterizzazione dei meccanismi di danno da ischemia/riperfusione nel trapianto, la relazione tra danno d'organo e sopravvivenza del trapianto a lungo termine, e l'efficacia di interventi preventivi.

BS5.1.4 Controllo della risposta di rigetto: L'ottimizzazione della terapia anti-rigetto convenzionale mediante approcci di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenomica, e la definizione di nuovi interventi farmacologici in grado di interferire con i segnali di costimolazione, di attivazione delle molecole di adesione e delle molecole accessorie di stimolazione dell'apoptosi dei linfociti T.

BS5.1.5 Rigetto cronico: caratterizzazione dei fattori immunologici e non-immunologici responsabili della malattia cronica dell'organo trapiantato (rigetto cronico); definizione di test molecolari specifici e sensibili per individuare precocemente cellule e mediatori coinvolti nel rigetto cronico; messa a punto di strategie in grado di interferire con questi meccanismi.

BS5.1.6 Prevenzione del rigetto nel trapianto di midollo osseo: nuove strategie farmacologiche per la prevenzione del rigetto nel trapianto del midollo osseo; profilassi e trattamento della graft-versus-host disease (GVHD); trapianto di cellule staminali ematopoietiche native o geneticamente manipolate come alternativa al trapianto di midollo osseo.

BS5.1.7 Test predittivi di eccessiva immunosoppressione del paziente trapiantato: identificare riceventi a rischio di sviluppare infezioni e tumori in seguito al trapianto e nell'organo trapiantato. Infezioni opportunistiche nel paziente trapiantato; patogenesi delle infezioni opportunistiche nel paziente trapiantato mirati all'identificazione di nuovi bersagli molecolari e al disegno razionale di nuovi farmaci. Nuovi approcci molecolari alla diagnostica delle infezioni opportunistiche nel trapianto.

BS5.1.8 Tumori nel trapianto: il ruolo di specifici meccanismi molecolari e cellulari nella patogenesi dei tumori nel trapianto, diagnostica molecolare precoce; tecniche e protocolli di immunoterapia cellulare con impiego dei linfociti del donatore utilizzati in toto o geneticamente ingegnerizzati, per la terapia antivirale e per il trattamento della recidiva post-trapianto o le malattie linfoproliferative trapianto correlate.

BS5.2 – Sottoprogetto 2: <u>Aspetti di biologia molecolare e bioingegneria dei trapianti.</u>

BS5.2.1 Tolleranza al trapianto: definizione di strategie per indurre tolleranza al trapianto di organi e tessuti attraverso l'impiego di cellule staminali o cellule dendritiche native o geneticamente modificate, la caratterizzazione dei meccanismi e delle cellule coinvolte nel fenomeno tolleranza, e la stesura di protocolli di tolleranza clinicamente applicabili. Uso di micro-arrays nell'identificazione dei meccanismi umorali e cellulari di rigetto acuto e cronico, nella diagnostica avanzata e nell'identificazione di geni marcatori predittivi di rigetto.

BS5.2.2 Ingegnerizzazione dell'organo o del tessuto trapiantato: la terapia genica del trapianto mediante ingegnerizzazione dell'organo o del tessuto trapiantato con geni che codificano per proteine in grado di inibire in modo selettivo i linfociti T e le altre cellule citotossiche del ricevente.

BS5.2.3 Trapianto multiorgano e chirurgia innovativa: nuovi approcci al trapianto multiorgano e la chirurgia innovativa nel trapianto; ottimizzazione di strategie organizzative intra- e inter-aziendali per attività complesse.

BS5.2.4 Xenotrapianto: la definizione dei fattori vascolari, umorali e cellulari del rigetto iperacuto e acuto nello xenotrapianto; la caratterizzazione della compatibilità biologica e fisiologica e del rischio infettivo nello xenotrapianto.

BS5.2.5 Fegato bioartificiale: la tecnica del fegato bioartificiale, mediante metodologia controllata, come bridge al trapianto di fegato o per mantenere in vita il paziente in attesa di strategie alternative di riparazione cellulare (trapianto di epatociti).

BS5.2.6 Strategie di riparazione del danno cellulare subletale nell'organo trapiantato: modulazione delle vie di signaling per la riparazione molecolare e il recupero di funzione.

Risultati attesi

La ricerca proposta dovrà avere impatti significativi sul Sistema Sanitario Nazionale.
In particolare ci si attende di:

1. Ridurre le liste d'attesa per il trapianto mediante la maggior disponibilità di organi con tecniche chirurgiche innovative.
2. Ottimizzare l'impiego di farmaci anti-rigetto, minimizzandone la loro tossicità a breve e lungo termine e quindi ridurre la morbilità associata al loro utilizzo.
3. Acquisire informazioni e tecniche innovative che permettano di disegnare strategie di tolleranza e di terapia genica nella medicina del trapianto.
4. Prevenire e trattare più efficacemente le complicanze infettive, il rischio di recidiva e di malattie linfoproliferative post-trapianto.
5. Allungare significativamente la vita media dell'organo trapiantato, rispetto a quella attuale.
6. Definire interventi atti a migliorare la qualità di vita del paziente trapiantato.

PROGETTO STRATEGICO
BS6 - "MALATTIE RARE"

Strutturazione

Il progetto comprende diversi obiettivi specifici, per i quali e' previsto ampio coordinamento: e' percio' possibile concorrere ad uno o piu' degli obiettivi indicati.

La durata del progetto e' di 24 mesi.

Premessa

La rivoluzione in biomedicina realizzata con il completamento della sequenza del genoma umano e lo sviluppo di tecnologie in grado di analizzare simultaneamente centinaia o migliaia di molecole (DNA, mRNA, proteine) offrono una nuova prospettiva e nuovi orizzonti per la diagnosi, la prognosi e la terapia delle malattie genetiche rare.

Di particolare importanza e' lo sviluppo della tecnologia dei DNA microarray sia per studi di espressione genica, che per l'identificazione di mutazioni/polimorfismi.

Lo studio dei profili di espressione genica consiste nella valutazione contemporanea dell'espressione quantitativa di mRNA prodotti da un determinato sistema (cellule, tessuti). Questa tecnologia si sta dimostrando una importante risorsa per un rapido incremento delle conoscenze riguardanti i meccanismi fisiopatologici alla base delle malattie e l'individuazione delle varie vie metaboliche compromesse soprattutto nelle malattie complesse. La tecnologia DNA microarray rappresenta inoltre un promettente e potente mezzo in ambito clinico in quanto permette lo sviluppo di test diagnostici e prognostici, il disegno e lo sviluppo di nuovi farmaci e strategie terapeutiche (farmacogenomica).

L'utilizzo della tecnologia DNA microarray per l'identificazione di mutazioni e polimorfismi noti o nuovi ne consente una analisi rapida e su un ampio numero di campioni. L'indagine su migliaia di campioni (con altrettanti controlli ben selezionati) permette anche di indagare la associazione tra malattie complesse e mutazioni predisponenti.

Il completamento del progetto genoma umano ha fornito un ampio substrato per la valutazione del ruolo svolto dalle varianti genetiche nella predisposizione e nell'insorgenza di particolari quadri patologici in sottogruppi di pazienti o nella risposta a trattamenti farmacologici (farmacogenetica).

BS6.1 Sottoprogetto 1: Diagnostica molecolare delle malattie rare

Razionale

I recenti progressi ottenuti nella ricerca genetica hanno reso possibile una diagnostica precoce e talvolta preventiva di malattie ereditarie rare sia monogeniche sia complesse. Finora i ricercatori in questo campo si sono concentrati sulla identificazione delle mutazioni responsabili di tali patologie e la loro correlazione con il fenotipo clinico. Tuttavia questa correlazione nella maggior parte dei casi non risulta soddisfacente e cio' e' dovuto sicuramente alla diversita' del patrimonio genetico di ogni singolo individuo. Il raggiungimento di una significativa correlazione genotipo/fenotipo e' ottenibile mediante la ricerca ed identificazione di mutazioni in geni modificatori responsabili della variabilità del quadro clinico inter- ed intra-familiare. Utilizzando le nuove biotecnologie quali ad esempio i microarrays si possono identificare alterate espressioni di gruppi di mRNA e/o proteine importanti nella eziopatogenesi delle malattie rare. I risultati di tale ricerca sono il presupposto indispensabile per lo sviluppo di nuovi farmaci e strategie terapeutiche, incluso la terapia genica.

Obiettivi:

Identificazione di mutazioni e polimorfismi.

BS6.1.1 Sviluppo di metodologie per l'identificazione di 1) mutazioni patogenetiche in malattie Monogeniche e poligeniche rare; 2) mutazioni polimorfiche che costituscono, di per se o in associazione con altri fattori genetici o ambientali, dei fattori di suscettibilita' (geni predisponenti o modificatori); 3) gruppi di polimorfismi (aplotipi) marcatori di un allele mutato o che nell'insieme danneggiano la funzione o l'espressione di una proteina. 4) polimorfismi non patogenetici ad elevata eterozigosita' da utilizzare come marcatori nelle analisi di esclusione allelica.

BS6.1.2 Ricerca e identificazione di mutazioni patogenetiche in nuovi geni predisponenti o modificatori del quadro clinico di una malattia

BS6.1.3 Uso di nanotecnologia per la messa a punto di screening di mutazioni frequenti o di gruppi di mutazioni (in un singolo gene o in piu' geni) predisponenti o causa di una malattia

BS6.1.4 Sviluppo di test diagnostici o prognostici applicabili a livello di diagnostica di laboratorio che rispondano a standard di qualita' e criteri di accreditamento di laboratori che eseguono test genetici

Studio dei profili di espressione genica.

BS6.1.5 Sviluppo di test diagnostici e prognostici e di valutazione della risposta al trattamento terapeutico mediante analisi dei profili di espressione degli mRNA con tecnologia microarray.

Risultati attesi:

- sviluppo di test diagnostici e prognostici che rispondano a standard di qualita' e criteri di accreditamento europei
- correlazione genotipo-fenotipo e identificazione di nuovi geni malattia e geni modificatori

BS6.2 Sottoprogetto 2: Terapie geniche e cellulari

Razionale

L'identificazione e la caratterizzazione dei geni-malattia associati e dei geni modificatori e' requisito indispensabile per un approccio di terapia genica e cellulare. Al momento nella terapia genica uno degli approcci piu' promettenti e' quello mirante all'inibizione del meccanismo dell'exon skipping agendo sull'RNA. Recentemente grandi risultati si sono ottenuti con la dimostrazione che si possono ottenere cellule staminali anche da sangue periferico e con l'uso di queste cellule per una terapia cellulare che permetta la produzione in loco di una proteina normale.

Obiettivi

BS6.2.1 Sviluppo di strategie di terapia genica e cellulare specifiche per le singole malattie tenendo anche conto del tipo di mutazioni piu' frequente in ogni malattia per la terapia genica in particolare.

Risultati attesi

- messa a punto di strategie di terapia genica e cellulare.

BS6.3 Sottoprogetto 3: Farmacogenomica e farmacogenetica

Razionale

La maggior parte delle malattie genetiche rare non sono al momento curabili. Per questo motivo l'identificazione di geni modificatori potrebbe permettere di identificare target molecolari per terapie farmacologiche in attesa dello sviluppo della terapia genica. L'uso di sistemi in vitro su cui

testare tali terapie richiede un approccio moderno quale quello dei microarrays per poterne valutare l'effetto globale. Tale approccio puo' anche indagare la variabilità alla risposta farmacologica associata alla presenza/assenza di polimorfismi nei geni modificatori.

Obiettivi

BS6.3.1 Identificazione di polimorfismi da utilizzare nella valutazione della risposta a trattamenti farmacologici o della scelta della strategia terapeutica idonea in malattie genetiche.

Risultati attesi

- identificazione di target molecolari per la terapia farmacologica
- identificazione di polimorfismi genici associati alla variabilita' individuale nella risposta farmacologia.

BS6.4 Sottoprogetto 4: Biotecnologie di piu' recente sviluppo (Es. nanotecnologie)

Razionale

Il recente sviluppo delle biotecnologie ha mostrato come queste possano rappresentare un importante mezzo per la diagnostica molecolare. Tale sviluppo ha pero' finora tenuto in scarso conto la necessita' di standardizzazione e valutazione della attendibilita' sia dei protocolli di analisi che degli algoritmi di analisi dei dati. E proprio su questa base che vanno sviluppate le nuove tecnologie.

Obiettivi

BS6.4.1 Ottimizzazione e validazione di biotecnologie innovative nel campo della gnomica e della proteomica da introdurre come supporto alla pratica clinica nella diagnostica, nella identificazione di nuovi marcatori biologici.

BS6.4.2 Applicazione delle biotecnologie nel campo della ricerca clinica e di base.

Risultati attesi:

- individuazione delle biotecnologie piu' idonee allo sviluppo di test diagnostici su ampia scala
- sviluppo di nuovi algoritmi per l'analisi dei dati ottenuti con le biotecnologie.

BS6.5 Sottoprogetto 5: Registri malattie rare

Razionale

Il numero basso di pazienti e famiglie affette da malattie rare richiede non solo la esistenza di centri di riferimento regionali o nazionali allo scopo di migliorare la conoscenza clinica di questa patologia e la sua terapia, prognosi e prevenzione ma anche la messa a punto di registri nazionali che permettano di rendere omogenee le informazioni su questa patologia che pervengono da medici di tutto il territorio nazionale con diverse competenze. Questo permette di incrementare le conoscenze sulle specifiche patologie, migliorare il servizio assistenziale e ridurre la spesa pubblica sanitaria.

Obiettivi

BS6.5.1 Fare una stima dell'incidenza delle malattie rare sul territorio nazionale.

BS6.5.2 Monitorare i percorsi diagnostici e terapeutici.

BS6.5.3 Rivalutare i criteri clinico-diagnostici sulla base delle informazioni raccolte mediante un apposito questionario.

Risultati attesi

- La conoscenza dell'incidenza di malattie rare e della loro distribuzione geografica sul territorio nazionale puo' aiutare ad identificare dei fattori di rischio associati a determinate malattie.
- La piu' approfondita conoscenza dei dati clinici di una malattia puo' migliorare la prevenzione, la prognosi e la terapia.

PROGETTO STRATEGICO

BS7 "INVECCHIAMENTO CON SUCCESSO O CON MALATTIA"

Il progetto è articolato in 5 Sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici.

BS7.1 Sottoprogetto 1: **<u>Meccanismi molecolari dell'invecchiamento.</u>**

Razionale

L'invecchiamento è un processo fisiologico multifattoriale che può essere studiato attraverso la determinazione di cambiamenti biochimici e cellulari come marcatori. L'uso di suddetti marcatori è a sua volta un buon indicatore dei meccanismi che sottendono i processi di invecchiamento. In particolare l'invecchiamento va visto in termini molecolari come una forma di squilibrio fra processi proliferativi e processi apoptotici, con la tendenza all'accentuazione dei secondi in funzione dell'età. Pertanto, i recenti progressi nello studio delle dinamiche molecolari e della proliferazione e morte cellulare rendono possibile un approccio rigoroso ai meccanismi molecolari dell'invecchiamento. Inoltre gli studi genetici su individui rappresentativi dell'invecchiamento con successo possono aggiungere ulteriore conoscenza ai processi fondamentali della senescenza.

Obiettivi

BS7.1.1 Analisi dei meccanismi molecolari dell'invecchiamento cellulare con particolare attenzione ai marcatori biochimici implicati nelle modificazioni correlate all'invecchiamento cellulare: modificazioni indotte dalla lipoperossidazione e dalla glicosilazione spontanea o enzimatica delle proteine implicate nell'invecchiamento cellulare.

BS7.1.2 Studio delle alterazioni molecolari e funzionali di proteine e acidi nucleici conseguenti ai danni da invecchiamento in opportuni modelli cellulari e animali di senescenza con particolare rilievo alle alterazioni dell'espressione di geni associati a danni ossidativi.

BS7.1.3 Studio sull'invecchiamento e la morte programmata della cellula con particolare riguardo ai relativi meccanismi extracellulari e intracellulari di rimozione delle cellule invecchiate.

BS7.1.4 Studio di epidemiologia genetica sulla correlazione tra polimorfismi di geni candidati e longevità.

Risultati attesi

- Approfondimento delle conoscenze sulla correlazione tra invecchiamento e processi ossidativi.
- Identificazione dei determinanti biologici di salute nell'età avanzata.
- Fattori biologici alla base della fragilità dell'anziano.

BS7.2 Sottoprogetto 2: <u>Invecchiamento del sistema nervoso</u>

Razionale

Il sistema nervoso è il sistema maggiormente studiato per quanto riguarda i fenomeni di invecchiamento in quanto i deficit specifici che insorgono con l'età sono causa di grave disabilità che complicano notevolmente la vita dell'anziano. L'indagine e l'intervento sulla senescenza del sistema nervoso è certamente l'approccio più importante nella discriminazione fra l'invecchiamento con successo e l'invecchiamento in malattia. Infatti l'invecchiamento del sistema nervoso è spesso associato a malattie croniche tipiche dell'età avanzata che possono offrire nei loro meccanismi patogenetici e nella loro suscettibilità a particolari terapie la chiave per la comprensione dei determinanti della senescenza.

Obiettivi

BS7.2.1 Effetti dello stress ossidativo sull'invecchiamento neuronale
BS7.2.2 Studi di alterazioni metaboliche in processi neurodegenerativi
BS7.2.3 Fenomeni vascolari associati all'invecchiamento del sistema nervoso
BS7.2.4 Strategie innovative nel trattamento di deficit sensoriali specifici
BS7.2.5 Strategie innovative per il recupero da disabilità conseguente al danno neurologico
BS7.2.6 Neuroplasticità ed invecchiamento

Risultati attesi

- Protezione dal danno ipossico ed ischemico
- Terapie innovative nel trattamento dello stress ossidativo
- Protezione da deficit sensoriali
- Protezione e recupero da disabilità di origine neurologica

BS7.3 Sottoprogetto 3: Sistema cardiovascolare

Razionale

L'invecchiamento privo di malattie del sistema cardiovascolare è il risultato della complessa interazione di fattori derivanti dalla funzionalità del muscolo cardiaco, dell'endotelio vascolare, dei recettori delle risposte pressorie e emodinamiche e dei fattori plasmatici collegati al metabolismo del colesterolo e dei trigliceridi. Questi fattori sono influenzati sia dai polimorfismi genetici di ciascun individuo che da lo stile di vita in particolare dal regime alimentare. Pertanto studi patogenetici di carattere genetico, epidemiologico e comportamentale sono di fondamentale importanza per la comprensione della senescenza del sistema cardio-vascolare.

Obiettivi

BS7.3.1 Studio dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nei processi di aterogenesi e di invecchiamento vascolare con particolare enfasi al ruolo dell'endotelio

BS7.3.2 Studio epidemiologico sulla prevalenza ed incidenza delle modificazioni fisiopatologiche dell'invecchiamento dell'apparato cardiovascolare

BS7.3.3 Studio dei determinanti delle alterazioni della pressione arteriosa nell'invecchiamento

BS7.3.4 Alterazioni della trombogenesi nei processi di senescenza

BS7.3.5 Miocardiopatie dell'anziano

BS7.3.6 Studio dei polimorfismi genetici dell'invecchiamento senza malattia del sistema cardiovascolare

BS7.3.7 Effetto della dieta mediterranea e dello stile di vita sulla longevità cardiovascolare e dello stile di vita

Risultati attesi

- Approcci terapeutici innovativi per il trattamento delle alterazioni della pressione arteriosa nell'anziano
- Individuazione dei fattori aterogeni specifici dell'età avanzata
- Individuazione dei polimorfismi genetici dell'invecchiamento senza malattia del sistema cardiovascolare

BS7.4 - Sottoprogetto 4: Sistema muscoloscheletrico

Razionale

L'osteoporosi è una patologia di crescente rilevanza per la società e il sistema sanitario. Notevoli progressi sono stati fatti nel campo della diagnostica, della prevenzione e del trattamento. Il significato di questa patologia deve essere ora ulteriormente riconsiderato, anche dal punto di vista delle strategie di prevenzione, alla luce della scoperta di un'associazione con l'aterosclerosi, finora considerata un'entità totalmente distinta. Tale legame viene riferito sia in relazione alla pleiotropia genetica, sia ai comuni fattori di rischio (fumo, attività fisica, dieta) che alla comune risposta a farmaci (statine, fitoestrogeni). Queste nuove conoscenze sollecitano l'approfondimento del ruolo di alcuni fattori preventivi, particolarmente dei fattori alimentari (lipidi, folati, molecole bioattive che modulano l'attività dei recettori per gli estrogeni), comuni a entrambi le patologie, così da rendere più efficaci le strategie di prevenzione. Per poter ottimizzare le risorse necessarie a condurre azioni preventive é inoltre necessario estendere e aggiornare le conoscenze sulla distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione italiana.

Obiettivi

BS7.4.1 Valutare gli effetti di fattori di rischio alimentari sulla patogenesi comune di aterosclerosi e osteoporosi

BS7.4.2 Condurre studi di intervento per la prevenzione comune di aterosclerosi e osteoporosi

BS7.4.3 Istituire un sistema di sorveglianza sul rischio osteoporotico in Italia, in parallelo alla sorveglianza per il rischio cardiovascolare

Risultati attesi

- Metodi in vitro e in vivo per lo studio degli effetti di fattori alimentari sulla patogenesi comune di aterosclerosi e osteoporosi
- Raccomandazioni per la prevenzione comune di aterosclerosi e di osteoporosi
- Mappa del rischio osteoporotico in Italia

BS7.5 - Sottoprogetto 5: Sistema immunoendocrino

Razionale

Le alterazioni del piano ormonale della risposta immunitaria e della regolazione metabolica svolgono un ruolo fondamentale nella longevità senza malattie. Lo studio di gruppi di individui che raggiungono con successo età molto avanzate ha dimostrato che in effetti questi fattori hanno valori notevolmente più vicini a quelle di età inferiore.

Obiettivi

BS7.5.1 Studio dei meccanismi patogenetici del sistema endocrino-metabolico con particolare enfasi al diabete dell'età avanzata

BS7.5.2 Studio del ruolo dei fattori di crescita e delle citochine nelle alterazioni metaboliche associati ai processi di senescenza

BS7.5.3 Studio delle alterazioni di determinanti antigenici della superficie cellulare nell'invecchiamento

BS7.5.4 Studio del ruolo dei fattori endocrini nella longevità umana

Risultati attesi

- Individuazione dei fattori endocrini coinvolti nella longevità umana
- Individuazione dei meccanismi patogenetici dell'invecchiameto del sistema endocrino-metabolico
- Individuazione di nuovi fattori di crescita e citochine coinvolti nella senescenza
- Prevalenza ed incidenza epidemiologica dei determinanti dell'invecchiamento del sistema immuno-endocrino

PROGETTO STRATEGICO

BS8 – "ALIMENTAZIONE E MALATTIE DIGESTIVE E METABOLICHE"

Strutturazione

Il progetto è articolato in 5 sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici. Sarà possibile concorrere con una proposta relativa ad uno o più sottoprogetti, o ad uno o più obiettivi di un singolo sottoprogetto. La durata complessiva del progetto é di 24 mesi.

BS8.1 Sottoprogetto 1: Rischio nutrizionale e malattie digestive

Razionale

I fattori nutrizionali svolgono un ruolo determinante per la salute dell'apparato digerente. Il fegato é sicuramente quello più pesantemente coinvolto in patologie causate da una dieta inappropriata. Un eccessivo introito di grassi con la dieta, ma anche condizioni come l'obesità e il diabete, possono condurre allo sviluppo della steatosi epatica, con successiva possibile evoluzione in steato-epatite non-alcolica e in cirrosi. L'abuso cronico di bevande alcoliche, altra causa importante di steatosi epatica, può indurre forme varie di epatopatia cronica fino alla cirrosi. Oltre al fegato altri organi digestivi possono subire danni da un alterato regime alimentare: fra essi ricordiamo l'esofago (reflusso gastroesofageo), il pancreas, l'intestino (celiachia, malattie infiammatorie croniche intestinali). Notevole interesse è inoltre rappresentato dalla presenza di numerose sostanze alimentari dotate di attività antiossidante ed endocrino-modulatrice come i polifenoli contenuti nell'olio di oliva e nel vino rosso. Infine, un aumento del consumo di fibre alimentari viene raccomandato nel trattamento di alcune malattie dell'apparato digerente, come coadiuvante nelle dislipidemie e nel diabete mellito.

Obiettivi

BS8.1.1 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sulla comparsa di steatosi epatica e nella sua evoluzione.

BS8.1.2 Identificazione e correzione delle alterazioni del regime alimentare coinvolte in altre patologie: reflusso gastro-esofageo, celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali.

BS8.1.3 Strategie di intervento atte a correggere i disordini alimentari attraverso un'educazione alimentare e/o somministrazione farmacologica.

BS8.1.4 Tumori del colon ed assunzione di fibre.

BS8.1.5 Caratterizzazione di polimorfismi a carico dei geni che codificano per enzimi epatici implicati nel metabolismo dell'etanolo.

Risultati attesi.

- Utilizzo di indicatori per l'impostazione di adeguati programmi di supporto nutrizionale.
- Validazione di protocolli diagnostici per la valutazione e la correzione dello stato nutrizionale nelle malattie digestive.

BS8.2 - Sottoprogetto 2: <u>Rischio nutrizionale e danno metabolico</u>

Razionale

La comparsa di malattie metaboliche e obesità è fortemente influenzata dal tipo di alimentazione e dallo stile di vita. Nel mondo occidentale le malattie metaboliche sono una delle patologie a più elevata prevalenza ed aumentano il rischio di diabete mellito, dislipidemie, ipertensione arteriosa e quindi predispongono all'insorgenza della malattia aterosclerotica. Fattori genetici ed ambientali interagiscono nel determinare la comparsa della patologia metabolica. Appare di notevole importanza per le strategie di intervento sulla salute pubblica, effettuare un stima reale della prevalenza delle malattie metaboliche nella popolazione italiana in rapporto alle abitudini alimentari e allo stile di vita e condurre studi di intervento di dimensione sufficiente da consentire la successiva formulazione di raccomandazioni nutrizionali per la popolazione italiana. Questo consentirà lo sviluppo di strategie innovative di prevenzione primaria e secondaria Recentemente è stato messo in discussione il ruolo dei carboidrati nella prevenzione della sindrome metabolica. E' necessario chiarire quale sia il significato di diverse classi di carboidrati, all'interno dei pasti.

Obiettivi

BS8.2.1 Indagine epidemiologica sulla prevalenza dei disordini alimentari in rapporto alla presenza di sovrappeso, obesità ed alterazioni metaboliche.

BS8.2.2 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sulla comparsa ed evoluzione delle malattie metaboliche.

BS8.2.3 Messa a punto di indicatori e protocolli diagnostici per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente affetto da malattie metaboliche.

BS8.2.4 Condurre studi di intervento di popolazione per la riduzione del rischio nutrizionale

Risultati attesi:

- Utilizzo di indicatori per l'impostazione di adeguati programmi di supporto nutrizionale.
- Validazione di protocolli diagnostici per la valutazione e la correzione dello stato nutrizionale nelle malattie metaboliche.
- Revisione delle raccomandazioni nutrizionali a partire dalla realizzazione di studi di intervento di popolazione

BS8.3 - Sottoprogetto 3: <u>Rischio nutrizionale e malattia cerebrovascolare</u>

Razionale

La possibilità di definire con certezza le relazioni esistenti tra abitudini alimentari e malattie cerebrovascolari É un elemento cruciale sia per intervenire con progetti di prevenzione primaria diretti a tutta la popolazione, a rischio e non, sia per stabilire le procedure dietetiche idonee a migliorare lo stato nutrizionale del soggetto colpito da ictus, in fase acuta, durante la riabilitazione e per la prevenzione di un ulteriore evento. Al momento, nella classificazione dei fattori di rischio per le malattie cerebrovascolari, la dieta viene classificata quale fattore potenzialmente modificabile, ma non ben documentato. La multifattorialità della patologia rende in effetti molto complesso il compito di identificare l'effetto esercitato dai nutrienti sia nella loro azione individuale, sia nel sinergismo dovuto alla loro contemporanea e varia associazione all'interno degli alimenti. L'evidenza complessivamente disponibile suggerisce con forza l'influenza delle abitudini alimentari su diversi meccanismi patogenetici che portano allo sviluppo di malattie cerebrovascolari, e probabilmente anche sul decorso della malattia e sul suo esito finale. L'azione attraverso cui i nutrienti esercitano la propria influenza si esplica sia attraverso effetti diretti sui

meccanismi biologici che conducono allo sviluppo della malattia cerebrovascolare, sia attraverso effetti indiretti, che coinvolgono cioé altri fattori di rischio, a loro volta condizionati dalle abitudini alimentari. In particolare, dovranno essere approfonditi il significato delle molecole bioattive contenute nei vegetali, così da poter valutare la dose ottimale di vegetali per la prevenzione e il significato di diversi profili lipidici, con diverse combinazioni di classi di acidi grassi insaturi.

Obiettivi

BS8.3.1 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sui fattori di rischio per le malattie cerebrovascolari.

BS8.3.2 Rischio nutrizionale nel paziente affetto da ictus e da demenza.

BS8.3.3 Messa a punto di indicatori e protocolli diagnostici per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente affetto da ictus e da demenza.

BS8.3.4 Fabbisogni di energia e nutrienti nella riabilitazione.

Risultati attesi

- Utilizzo di indicatori per l'impostazione di adeguati programmi di supporto nutrizionale.
- Validazione di protocolli diagnostici per la valutazione e la correzione dello stato nutrizionale.
- Raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione della patologia cerebrovascolare

BS8.4 – Sottoprogetto 4: <u>Sicurezza alimentare con riferimento all' epidemiologia e diagnostica molecolare.</u>

Razionale

Obiettivo principale della tematica è garantire la salute e il benessere del consumatore disponendo di alimenti di elevata qualità nutrizionale e sicuri per quanto attiene la qualità igienico-sanitaria; pertanto risulta prioritario il controllo della produzione alimentare e dei fattori ambientali connessi alle produzioni primarie (sicurezza di filiera).
In quest'ottica la rintracciabilità rappresenta la condizione per ridare fiducia e trasparenza al sistema alimentare e, nello stesso tempo, risulta uno strumento importante per "ricostruire e seguire il

percorso di un alimento, di un mangime, di un animale o di una sostanza destinati a far parte di un alimento, attraverso tutte le fasi dalla produzione primaria, alla trasformazione e distribuzione" (Art. 3 Reg. 178/2002/CEE).

La presenza di contaminanti ambientali, generati da processi naturali o da attività antropiche, e quella di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti, rappresentano un problema sanitario di difficile risoluzione poiché strettamente correlato ad importanti scenari economici e ad una "non standardizzazione" delle modalità di allevamento degli animali da reddito.

Per ciò che attiene l'esposizione del consumatore agli agenti patogeni tradizionali, nonostante il miglioramento dei metodi di produzione, delle tecnologie di trasformazione e dei sistemi di distribuzione degli alimenti nelle filiere produttive, è stata osservata la presenza di "patogeni emergenti" che sfuggono ai controlli routinari da parte dei produttori, o degli organi di controllo, anche per una non completa conoscenza delle caratteristiche ezio-patogenetiche che aprono nuovi fronti sulla sicurezza alimentare.

La comunicazione del rischio, intesa come informazione al consumatore in merito alla probabilità che si verifichi un evento dannoso in seguito all'assunzione di alimenti contaminati, è l'insieme delle complesse operazioni che devono essere effettuate per divulgare ampiamente i risultati delle ricerche. E' evidente che una corretta e razionale comunicazione del rischio debba basarsi su un'approfondita analisi dei risultati della ricerca e dei dati epidemiologici.

E' inoltre importante sottolineare che gli effetti dell'alimentazione sulla salute umana sono mediati dalle diverse risposte metaboliche individuali e la letteratura scientifica ha identificato un crescente numero di polimorfismi genetici in grado di indurre differenti risposte metaboliche: è il caso dei polimorfismi dei geni per le lipoproteine, dei geni per la regolazione dell'equilibrio energetico, per i recettori nucleari (vitamina D, estrogeni), per il controllo della pressione arteriosa. La formulazione di raccomandazioni nutrizionali per la popolazione è spesso complicata da queste differenze. Le moderne tecniche di nutrigenomica consentono con relativa semplicità di valutare simultaneamente la risposta di marcatori molecolari e si prestano pertanto alla descrizione di questi fenomeni.

Obiettivi

BS8.4.1 Sviluppo di sistemi di rintracciabilità specifici e generici, che utilizzino preferibilmente traccianti naturali ("natural tracers"), presenti negli alimenti mediante l'utilizzo di metodi analitici .

BS8.4.2 Sviluppo di strategie di intervento atte a monitorare la presenza di sostanze xenobiotiche nelle produzioni primarie mediante l'utilizzo di tecniche avanzate.

BS8.4.3 Riduzione della diffusione di nuovi patogeni emergenti di origine alimentare mediante l'esame e la comprensione dei fattori che ne favoriscono la comparsa e la sopravvivenza nella filiera alimentare.

BS8.4.4 Promozione di programmi di formazione e di trasferimento tecnologici agli organismi di controllo, ai produttori ed ai consumatori.

BS8.4.5 Valutare la distribuzione dei polimorfismi genetici rilevanti alla regolazione metabolica

BS8.4.6 Valutare la variabilità della risposta metabolica a diversi nutrienti (lipidi, carboidrati, molecole bioattive) con tecniche di genomica e proteomica

BS8.4.7 Indicare diversi scenari di distribuzione del rischio metabolico in risposta ai profili alimentari, sulla base delle caratteristiche genetiche della popolazione italiana

Risultati attesi

- Accrescere la fiducia dei consumatori nei confronti dell'offerta alimentare rafforzando la base scientifica e tecnologica al fine di garantire la rintracciabilità lungo tutta la filiera alimentare, compresa l'alimentazione animale
- Garantire e proteggere gli alimenti di origine dichiarata e di controllare la rintracciabilità degli organismi geneticamente modificati e di altri prodotti basati sui recenti sviluppi delle biotecnologie.
- Miglioramento della gestione sanitaria del problema della contaminazione degli alimenti da sostanze xenobiotiche, che causano gravi patologie degenerative.
- Miglioramento delle tecniche di individuazione e controllo lungo tutta la filiera di produzione alimentare, ricorrendo a nuove e più sofisticate tecnologie collegate in particolare alla produzione primaria, sia attraverso studi sulla possibile interazioni tra ospite ed organismo patogeno, con strumenti genomici e di modellizzazione e di "micromatrici".
- Fornire agli organi di controlli metodiche innovative da utilizzare per una corretta gestione del rischio alimentare
- Banca dati sui polimorfismi genetici rilevanti alla regolazione metabolica
- Distribuzione di alcuni polimorfismi genetici rilevanti alla regolazione metabolica nella popolazione italiana

- Dati sulla risposta metabolica in relazione alle caratteristiche genetiche individuali
- Rivalutazione dei fabbisogni nutrizionali per la popolazione italiana sulla base delle caratteristiche genetiche peculiari

BS8.5 - Sottoprogetto 5: Stili alimentari ed alterazioni vitamino-dipendenti

Razionale

Mai come oggi si é parlato di alimentazione e dietoterapia come salvaguardia della salute dell'uomo ed azione preventiva verso lo sviluppo di malattie. Una sana alimentazione, e conseguentemente un giusto apporto nutrizionale giornaliero, sono la conditio sine qua non per il mantenimento dello stato di salute fisica dell'uomo. Se ad un corretto comportamento alimentare si associa anche un'adeguata attività fisica, l'abbattimento dei rischi di sviluppo di alcune patologie risulta ancor più efficace. Si ritiene pertanto oggi giusto allargare il concetto di sana alimentazione a quello di un sano stile di vita. Gli studi effettuati nell'ultimo decennio hanno permesso di individuare nutrienti contenuti negli alimenti capaci di influenzare positivamente l'andamento di alcune malattie o di prevenirne lo sviluppo. Un grande contributo in questo campo è venuto da studi sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, prima causa di morte nel mondo occidentale, dell'obesità, del diabete, delle malattie epatiche e dell'apparato digerente. Molte recenti scoperte nel campo della biomedicina aprono nuove frontiere di intervento dietetico terapeutico/preventivo nelle patologie epidemiologicamente più rilevanti nella popolazione occidentale. Questi interventi devono oggi prevedere una ristrutturazione cognitiva e comportamentale tesa a modificare le abitudini alimentari ed a intraprendere uno stile di vita più attivo dal punto di vista dell'esercizio fisico. E' necessario inoltre considerare la presenza di molecole bioattive in grado di svolgere attività complementare a quella delle vitamine, come ad esempio la grande classe dei polifenoli, capaci di svolgere attività antiossidante, o le numerose molecole bioattive ad azione regolatoria del sistema endocrino.

Obiettivi

BS8.5.1 Sviluppare sistemi di rilevamento e indici capaci di fornire informazioni sulla qualità della dieta, in riferimento al contenuto in vitamine e molecole bioattive.

BS8.5.2 Identificare marcatori biomolecolari per la valutazione delle carenze vitaminiche.

BS8.5.3 Valutare il fabbisogno di vitamine e molecole bioattive in diversi gruppi di popolazione (in relazione all'età, allo stato fisiologico, ai diversi stili di vita)

BS8.5.4 Ottenere informazioni sulla distribuzione delle carenze vitaminiche in diversi gruppi di popolazione

BS8.5.5 Ottenere informazioni sulle molecole bioattive dotate di attività antiossidante ed endocrino-modulatrice.

BS8.5.6 Disegnare strategie nutrizionali tese a ridurre l'incidenza di deficit vitaminici

Risultati attesi:

- Linee guida per l'identificazione di soggetti a rischio di deficiente apporto vitaminico e correzione.
- Nuovi indicatori per le carenze vitaminiche finalizzati all'applicabilità clinica.
- Identificazione di nuovi meccanismi di regolazione dell'attività e del metabolismo vitaminico suscettibili di interventi farmacologici innovativi.
- Banche dati su molecole bioattive

PROGETTO STRATEGICO

BS9 – "TECNOLOGIE INNOVATIVE (CHIRURGICHE, RADIOLOGICHE, ORTOPEDICHE, INFORMATICHE-GESTIONALI)

Il progetto comprende diversi obiettivi specifici che possono essere considerati separatamente uno dall'altro, trattandosi di tematiche vaste e complesse. La durata del progetto è di 24 mesi.

Premessa

I Sistemi Sanitari odierni sono posti di fronte a tre problematiche di particolare rilevanza: le mutate condizioni demografiche, le crescenti aspettative degli utenti e l'ascesa delle tecnologie sanitarie in termini di numerosità, complessità e costi.

Sempre più frequentemente emerge in sanità l'intolleranza dell'opinione pubblica verso disservizi e incidenti, che originano dalla mancanza di un sistema di garanzia di qualità e che vanno dagli errori medici alle lunghe liste d'attesa, alle evidenti duplicazioni di compiti e servizi, alla mancanza di piani formativi del personale strutturati e documentati, alla mancanza di procedure codificate, agli evidenti sprechi.

La qualità in sanità riguarda un insieme di aspetti del servizio, che comprendono sia la dimensione tecnica-scientifica, che quella umana, economica e clinica delle cure, e va perseguita attraverso la realizzazione di una serie articolata di obiettivi, dalla efficacia clinica, alla competenza professionale e tecnica, alla efficienza gestionale, alla equità degli accessi, alla appropriatezza dei percorsi terapeutici e delle apparecchiature mediche.

L'introduzione nelle strutture sanitarie di un numero crescente di apparecchiature per la diagnosi, la terapia e la riabilitazione e la loro sempre più spinta sofisticazione ha reso infatti evidente la necessità di garantirne una gestione ed un utilizzo appropriato sicuro ed economico.

A monte della problematica gestionale esiste poi il problema della valutazione sull'appropriatezza di introdurre una determinata tecnologia sanitaria in un determinato contesto sanitario in modo da utilizzare nella maniera più efficiente le risorse disponibili. Tale valutazione, che in termini anglosassoni è chiamata technology assessment, costituisce un'area di attività ed un tentativo di integrazione di diverse discipline scientifiche.

Le attuali tecnologie dell'informazione e comunicazione rendono possibili sinergie e integrazioni fra centri di eccellenza, reti di emergenza-urgenza e territorio con evidenti vantaggi di appropriatezza e qualità.

Questo progetto strategico nasce, quindi , dalla duplice necessità di tutelare il paziente e preservarlo da eventuali "errori tecnologici" e di far fronte, allo stesso tempo, all'introduzione di nuove tecnologie biomediche nella pratica clinica. Capire quali tra queste siano più meritevoli sia per benefici aggiunti sia per numero di pazienti trattati.

All'interno di queste problematiche vaste e complesse, sono state identificate per quest'anno tre tematiche specifiche, che costituiscono priorità sia per i programmi di assistenza sanitaria e sociale delle regioni, sia per l'attività degli Istituti Scientifici.

BS9.1 Sottoprogetto 1: Qualità, appropriatezza e sicurezza delle tecnologie

Razionale

L'errore in medicina, inteso come errore in una delle fasi del processo di diagnosi e cura, costituisce oggi una delle dieci principali cause di morte. La condizione indispensabile per prevenire l'errore in medicina è una conoscenza precisa del problema, sia in termini di identificazione delle aree critiche che necessitano di un intervento più immediato, sia in termini di analisi delle cause e dell'errore, più spesso attribuibile a difetti del sistema che a colpa del singolo operatore.

Come nel settore del farmaco, così nel settore di apparecchiature e dispositivi medici è necessario sviluppare nuovi strumenti tecnici e organizzativi a livello ospedaliero, regionale e nazionale per attuare il monitoraggio ed il controllo di ciò che il mercato offre al fine di garantire il cittadino relativamente alla qualità della tecnologia usata in sanità, anche al fine della sorveglianza su incidenti o mancati incidenti.

In questo contesto la normativa ISO 9000 e la nuova versione (Vision 2000) sono finalizzate al soddisfacimento dei bisogni del paziente-utente. Il rilevamento della soddisfazione dell'utente è una prassi consolidata sia nel settore privato che in quello pubblico, ma non ha ancora assunto una funzione strategica nella valutazione degli interventi sanitari: una politica della salute, che voglia avvicinarsi al cittadino, rendere più efficace la sua azione e rispondere al requisito di soddisfazione dell'utenza, necessita di una modalità di controllo e di misurazione della percezione del servizio erogato che consenta di valutare le aree di forza e di debolezza della prestazione sanitaria.

Lo scopo del sottoprogetto è quello di stimolare e sostenere azioni innovative volte ad innalzare la considerazione dell'utente nei confronti di una sanità sempre più tecnologica.

Obiettivi:

BS9.1.1 indicatori di qualità: identificazione di una serie di indicatori, idonei a misurare l'efficienza e la qualità di particolari apparecchiature o dispositivi medici a rischio di errore clinico.

BS9.1.2 sviluppare protocolli e strategie diagnostiche e terapeutiche la cui ricaduta sia dimostrata su di un campione significativo di casi tali da rappresentare un riferimento utile per predisporre linee guida e modelli di remunerazione per le prestazioni.

BS9.1.3 sviluppare schemi di certificazione delle strutture in grado di erogare prestazioni con tecnologie innovative al fine di garantire il paziente in termini di sicurezza e affidabilità nella erogazione di servizi diagnostici e terapeutici, nonché predisporre i necessari schemi organizzativi.

BS9.1.4 identificazione di modalità innovative di formazione del personale medico e tecnico deputato all'uso di tecnologie di particolare rilievo.

BS9.1.5 Valutazione dell'impatto organizzativo e gestionale dell'utilizzo delle tecnologie innovative.

BS9.2 Sottoprogetto 2 : <u>Collegamento tra centri di eccellenza, reti di emergenza e territorio: le tecnologie dell'informazione e comunicazione come strumento di integrazione.</u>

Razionale

Il progresso tecnologico ha permesso, in particolare negli ultimi anni, un notevole sviluppo della diagnostica per immagini ed ha determinato un importante miglioramento nella qualità delle prestazioni sanitarie. L'ideazione di apparecchiature che permettono di osservare il corpo umano in sezione come la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica ha rappresentato un cambiamento nella Radiologia fino ad allora limitata allo studio delle "ombre" delle strutture del corpo proiettate su una pellicola fotografica. La tecnologia digitale e lo sviluppo dell'elettronica e dell'informatica hanno consentito una ulteriore evoluzione della diagnostica per immagini che oggi può usufruire di apparecchiature capaci di generare immagini tridimensionali.

Sebbene molte apparecchiature siano ancora in fase di sperimentazione e in certi casi poco diffuse,in seguito al loro costo elevato (còme la Tac-Pet) , rappresentano non solo il futuro della diagnostica, ma anche uno strumento essenziale per la pianificazione di interventi chirurgici e radioterapici.

Il teleconsulto, nato come strumento di trasmissione delle immagini radiologiche (teleradiologia), è una modalità che presuppone il collegamento a distanza tra strutture sanitarie diverse e la trasmissione, tramite infrastruttura telematica, di dati biomedici e immagini diagnostiche in bianco e nero o a colori ad alta definizione. Con tale applicazione diventa possibile per un singolo operatore o per un'équipe sanitaria, ottenere una consulenza da un centro specializzato senza trasferire fisicamente il paziente o la sua documentazione clinica. Vantaggio prezioso quando si è di fronte ad una urgenza, ad un caso particolarmente complesso oppure all'impossibilità di trasportare il malato. La finalità dell'utilizzo di tale servizio è legata sicuramente al miglioramento dell'assistenza al paziente, grazie alla possibilità di evitare la ripetizione di esami e ancor più di incrementare l'efficacia diagnostica mediante il consulto di esperti e la consultazione di banche dati. Per quanto riguarda la telediagnosi, nel campo dell'anatomia patologica, ad esempio, attraverso sistemi di microscopia robotizzata telecomandati remotamente, si possono attuare diagnosi a distanza su reperti clinici, là dove non vi sia la presenza di patologi esperti nel momento del bisogno (ad esempio durante un intervento chirurgico).

Queste applicazioni, che allo stato attuale si possono ritenere ancora di frontiera, si vanno consolidando sempre più di pari passo alla evoluzione della tecnologia e della incalzante specializzazione della prassi clinica; viene sempre più richiesta infatti agli operatori, una marcata competenza in settori verticali sia nell' area medica che in quella chirurgica e riabilitativa.

Questo discorso può essere esteso ai vari livelli del sistema sanitario nazionale, a partire dal medico di base fino al centro di competenze internazionale.

Tutto ciò premesso è di particolare importanza sviluppare reti di centri di eccellenza provvisti delle infrastrutture tecnologiche idonee ad una gestione efficiente del servizio.

D'altra parte e' altrettanto importante predisporre reti di livello più basso costituite da Ospedali/Presidi che sebbene provvisti delle attrezzature diagnostiche, alcune delle quali attualmente risultano avere costi molto accessibili, non dispongono delle competenze necessarie alla valutazione dell'esame.

La predisposizione delle reti di competenza da un punto di vista clinico-organizzativo richiede poi un lavoro di ricerca relativo ai protocolli, alle esperienze cliniche, alle buone prassi nazionali ed estere per la messa a punto dei protocolli operativi in settori clinico-diagnostici in rapida evoluzione(trattamento cardiopatie, trattamenti radioterapici innovativi quali IMRT o adroterapia, imaging multimodale TAC-PET, MRI, etc)

Obiettivi

BS9.2.1 Sviluppare protocolli di valutazione basati sull'impiego di reti telematiche nello screening territoriale mirato a diagnosi, cura e prevenzione.

BS9.2.2 Favorire la creazione di reti per la trasmissione telematica di dati e immagini sanitarie come presupposto per la integrazione di competenze su scala nazionale.

BS9.2.3 Identificare una serie di indicatori idonei a misurare elementi della qualità delle immagini utilizzate nella pratica clinica.

BS9.2.4 Costituzione di una rete telematica multimediale che colleghi medici esperti in particolari patologie/trattamenti terapeutici allo scopo di indirizzare i pazienti versi i Centri di Eccellenza italiani o stranieri più appropriati.

BS9.3 Sottoprogetto 3: Valutazione di tecnologie sanitarie

Razionale

La disponibilità sul mercato di nuove tecnologie, unitamente alla richiesta da parte delle strutture ospedaliere di esserne dotate, ha evidenziato negli ultimi anni l'opportunità di procedere ad una programmazione del loro inserimento nel sistema sanitario regionale, anche in conseguenza del notevole impatto in termini di costi di queste tecnologie. Tale programmazione deve essere fatta alla luce di valutazioni sulla validità tecnologica dello strumento innovativo e da un'analisi costo/efficacia, nonché, per una corretta distribuzione sul territorio nazionale, prendendo in considerazione gli eventuali bacini di utenza, la presenza di strutture già esistenti e la disponibilità di professionalità in grado di utilizzare al meglio lo strumento innovativo. Questo processo di

technology assessment potrà portare non solo ad una valutazione delle richieste, ma anche a criteri di pianificazione per l'introduzione di una determinata tecnologia, evitando investimenti inadeguati ed ottimizzando l'uso delle risorse.

La metodologia illustrata ben si applica alle tecnologie innovative di tutti i settori disciplinari compresi nel titolo del progetto strategico e il sottoprogetto intende solamente indicare tale approccio per tecnologie, procedure, dispositivi innovativi.

Obiettivi:

BS9.3.1 Sviluppare criteri per l'introduzione di tecnologie nella pratica clinica, soprattutto in relazione al trasferimento ricerca-innovazione-assistenza

BS9.3.2 Sperimentazione di modelli atti a valorizzare la analisi costo-efficacia di una determinata tecnologia biomedica

BS9.3.3 Creare un sistema di indicatori per valutare le tecnologie e comparare l'efficacia clinica di procedure diagnostico-terapeutiche

BS9.3.4 Valutare la fattibilità di una rete nazionale per studi di technology assessment

BS9.3.5 Creare protocolli per la valutazione clinica di tecnologie sanitarie, in modo da uniformare tali studi

BS9.3.6 Valutazione del miglioramento del rapporto costo/beneficio ottenibile nella pratica clinica mediante la chirurgia robotica e le sale operatorie multimediali.

PROGETTO STRATEGICO

BS10 – " MODELLI ANIMALI DI MALATTIA"

STRUTTURAZIONE

Il progetto è articolato in 2 sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici. Sarà possibile concorrere con una proposta relativa ad uno o più sottoprogetti, o ad uno o più obiettivi di un singolo sottoprogetto.
La durata complessiva del progetto è di 24 mesi.

BS 10.1 SOTTOPROGETTO 1: <u>BENESSERE ANIMALE E MODELLI ALTERNATIVI ALL'UTILIZZO DI ANIMALI DI LABORATORIO</u>

La sperimentazione su modelli animali indirizzata a scoperte o verifiche che hanno conseguenze dirette sulla salute umana suscita discussioni sulla legittimità morale dell'uso degli animali . Non va tuttavia dimenticato che alcuni dei settori della ricerca che coinvolgono animali sono finalizzati al miglioramento della salute e del benessere degli animali stessi.
Preso atto della necessità della sperimentazione animale, è doveroso garantire il massimo rispetto degli animali utilizzati, che non può limitarsi alla sola cura delle loro condizioni igieniche e sanitarie, ma deve tener conto anche delle loro esigenze biologiche e caratteristiche comportamentali.
Pertanto, è necessario il riconoscimento della diversa rilevanza dei fattori in gioco nella definizione dei bisogni degli animali, in relazione alle peculiarità fisiologiche, etologiche e zooantropologiche delle diverse specie, ed è necessaria la definizione di un codice di buone pratiche di gestione di qualsiasi nuovo modello animale di malattia.
A tale scopo si può prendere spunto dal lavoro di un gruppo di esperti, nominato nell'ottobre del 2000 dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), sul rapporto tra bioetica e scienze veterinarie, considerato prevalentemente dal punto di vista della conservazione del benessere animale e delle sue relazioni con la salute umana.

In riferimento alle raccomandazioni proposte dal gruppo di cui sopra, l'uomo, nei confronti delle differenti specie animali, non solo deve rispettare le loro disposizioni di ordine filogenetico, ma soprattutto deve assumersi una responsabilità di cura nel predisporre loro un habitat adeguato, nell'ambito dell'allevamento, dell'ospitalità, della gestione e della conduzione, e nel salvaguardare la loro biodiversità.

Sulla base di queste indicazioni, quindi, è possibile giungere a definire livelli standard che tengano conto degli interessi specifici dell'animale nei diversi contesti sperimentali.

Al momento, il problema del benessere animale rappresenta un argomento stimolante e controverso del dibattito filosofico e scientifico ed implica conseguenze di natura pratica sia nei comportamenti personali, sia nelle decisioni politiche e nell'ordinamento giuridico.

La direttiva europea 86/609 (Council Directive, 1986), recepita in Italia nel 1992 con Decreto legislativo 116 del 27 gennaio 1992 (GU n. 40, 18 febbraio 1992, Serie Generale), incoraggia la presentazione di progetti mirati allo sviluppo di metodi alternativi che rispondano ai requisiti, oggi ormai adottati a livello internazionale, dettati dalla definizione delle 3R (Replace, Reduce, Refine) di Russel e Burch (1959) (Russel W.M.S. and Burch R.L. The principle of human experimental technique. London, Meuthen ,1959). Sulla base di questa definizione si può considerare quindi una valida alternativa alla sperimentazione animale qualsiasi tecnica che permetta di rimpiazzare totalmente l'uso degli animali quali modelli sperimentali (Replace), di ridurre il numero di animali necessari per il compimento della sperimentazione (Reduce) o di "raffinare" una metodica sperimentale tradizionale, per creare condizioni ottimali di lavoro che riducano al massimo lo stress e la sofferenza dell'animale (Refine).

Ovviamente i campi di ricerca che maggiormente richiedono uno sforzo per lo sviluppo di metodi alternativi sono quelli dove l'uso degli animali è imposto dalle normative che regolano l'immissione di sostanze di qualsiasi natura sul mercato. Lo screening preclinico dei farmaci per uso umano o veterinario, le indagini di controllo della qualità dei prodotti immunologici, le valutazioni tossicologiche per la definizione dei parametri di tollerabilità dei residui nelle derrate alimentari (MRL) sono esempi di percorsi sperimentali che prevedono lo sviluppo di un insieme di studi tossicologici, farmacologici, farmacocinetici, di efficacia e tollerabilità sull'animale da laboratorio o, nel caso sostanze destinate al campo veterinario, anche sull'animale di destinazione.

E' evidente che per il conseguimento degli obbiettivi di questi percorsi scientifici, cioè la valutazione del rapporto rischio-beneficio mediante l'applicazione di standard di laboratorio sempre

più rigorosi, non si può ipotizzare l'uso esclusivo di sistemi sperimentali *in vitro* che, per definizione, non mantengono la complessità di un organismo *in toto* e soprattutto perdono le interconnessioni tra i vari tessuti e compartimenti.

Per la valutazione degli aspetti tossicologici e farmacologici, tuttavia è possibile proporre metodi di indagine alternativa in vitro che, mediante l'uso di sistemi biologici di complessità crescente (frazioni subcellulari, colture cellulari, colture di tessuto, tessuti o organi isolati) permettano di effettuare uno screening farmaco-tossicologico soddisfacente evitando così l'uso di modelli sperimentali animali (Replace) o di ottenere una serie di informazioni preliminari per impostare saggi in *vivo* mirati con riduzione del numero degli animali utilizzati (Reduce).

Nell'ambito di queste sperimentazioni *in vitro*, inoltre, la messa a punto di metodi che prevedono l'impiego di substrati (cellule, tessuti, organi) derivanti da specie animali da reddito, e quindi prelevabili al momento della macellazione, permette di ottemperare a pieno alla qualificazione di metodo alternativo (es: il ceco di pollo per lo studio della potenza ed efficacia di molecole ß-adrenergico selettive e l'arteria digitale comune di vitello o di cavallo per lo studio dell'efficacia e potenza delle molecole α-adrenergico selettive in sostituzione, rispettivamente, della trachea o dell'atrio di cavia e dell'aorta di ratto). Per la valutazione degli aspetti farmaco-tossicocinetici, di efficacia e tollerabilità di farmaci e vaccini, non si può ipotizzare la sostituzione dell'animale sperimentale. Tuttavia l'uso di modelli *in vitro* può essere utile per raccogliere informazioni tali da permettere, successivamente, un più razionale uso dell'animale.

Inoltre, l'applicazione di tecniche di biologia molecolare nella validazione e controllo dei vaccini ha portato una notevole riduzione dell'uso di animali da laboratorio in quanto permette, ad esempio, di individuare rapidamente e con precisione la presenza di contaminanti biologici nei vaccini senza ricorrere ai classici test su animali da laboratorio.

OBIETTIVI

BS10.1.1 Studi di farmacodinamica di xenobiotici su modelli in vitro preparati con organi o tessuti di animali da reddito macellati

BS10.1.2 Metodi in vitro per lo studio preliminare del pathway cinetico di xenobiotici su colture cellulari

BS10.1.3 Modelli in vitro per lo sviluppo e controllo di prodotti immunologici per uso umano e veterinario

BS10.1.4 Metodi in vitro per lo studio di sostanze chimiche relativamente alla tossicità acuta e della riproduzione.

BS10.2 SOTTOPROGETTO 2: MODELLI ANIMALI PER LO STUDIO DI MALATTIE INFETTIVE DELL'UOMO

RAZIONALE

Lo studio dei meccanismi patogenetici di molte malattie infettive dell'uomo, la validazione di test diagnostici e la valutazione di protocolli terapeutici o immunizzanti richiedono la realizzazione di appropriati modelli di infezione *in vivo*.

In molti casi questo obiettivo può essere perseguito utilizzando specie animali nelle quali sono osservabili patologie simili da un punto di vista eziologico, patogenetico o clinico (infezioni da herpesvirus, infezioni da retrovirus, ecc.).

A questo va aggiunto che, con sempre maggior frequenza si osservano nell'uomo malattie infettive "nuove" o "emergenti" causate da patogeni (virus o batteri) che, da più tempo, sono conosciuti come responsabili di gravi patologie negli animali (paratubercolosi dei ruminanti).

In tal senso sono indicativi i recenti focolai di Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) osservati nell'uomo e attribuiti ad infezione da coronavirus. Questi virus mentre nell'uomo determinano, generalmente, infezioni a decorso benigno e autolimitanti, negli animali (topi, carnivori) possono essere responsabili di gravi patologie anche ad esito letale.

Uno degli aspetti più interessanti della replicazione dei coronavirus è l'accumulo di mutazioni puntiformi o ricombinazioni in grado di far sviluppare nuovi ceppi e, in taluni casi, nuovi sierotipi di virus con modificazioni dell'organo-tropismo e/o del potere patogeno. Questi fenomeni sono ben individuati in diverse specie animali (suino, gatto, cane).

L'impiego di modelli animali può quindi risultare strategicamente indispensabile per approfondire alcuni aspetti patogenetici ed immunologici di alcune importanti malattie infettive dell'uomo.

OBIETTIVI

BS10.2.1 Modelli animali per lo studio delle infezioni erpetiche

BS10.2.2 Modelli animali per lo studio delle infezioni da coronavirus

BS10.2.3 Modelli animali per lo studio delle infezioni da retrovirus

BS10.2.4 Modelli animali e patologie autoimmuni

PROGETTO STRATEGICO

BS11 - "PATOLOGIE AMBIENTALI E MALATTIE DEL LAVORO CON SPECIALE RIFERIMENTO A QUELLE INALATORIE, DA CONTATTO E A RISCHIO ONCOGENO; MALATTIE ALLERGICHE O DA IPERSENSIBILITÀ (SPECIALMENTE DEGLI APPARATI RESPIRATORIO, DIGERENTE E CUTANEO); MALATTIE AUTOIMMUNI"

Strutturazione

Il progetto prevede diversi obiettivi specifici, ad ognuno o a più dei quali i proponenti potranno riferirsi, preferibilmente integrando componenti applicative fruibili dal Servizio Sanitario Nazionale.

La durata complessiva del progetto è di 24 mesi

Premessa

L'introduzione di un elevato numero di nuove sostanze nei cicli lavorativi, la rapida modifica degli stessi, l'esposizione a basse dosi e ad agenti multipli, la complessità delle mansioni, il superamento del limite delle 40 ore settimanali, la stretta interdipendenza tra rischio professionale e negli ambienti di vita, le diverse caratteristiche della forza lavoro (invecchiamento della popolazione lavorativa, femminilizzazione dell'occupazione, lavoratori immigrati) introducono nuovi fattori di rischio e inducono una progressiva modificazione dei modelli tradizionali di esposizione. Tali elementi, che si accompagnano a una maggiore sensibilità al rischio correlabile con il più elevato livello di scolarizzazione e il progressivo aumento delle conoscenze scientifiche, delineano una nuova area di indagine definita come "rischi emergenti".

L'Agenzia Europea per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro, ha recentemente fornito la seguente definizione di rischio emergente:

"Un rischio è definito emergente quando esso soddisfa almeno uno dei seguenti criteri: 1. è causato da nuove tecnologie, nuovi processi o nuove organizzazioni del lavoro; 2. è un problema preesistente considerato solo oggi come rischio, per via di una nuova percezione sociale o pubblica; 3. è un problema preesistente considerato solo oggi come rischio per via di nuove conoscenze su di esso."

In ambito lavorativo tali rischi, documentati da indagini epidemiologiche, sono identificabili in rischi di tipo ergonomico (da sovraccarico meccanico, dell'arto superiore), rischi da fattori psico-sociali collegati alle trasformazioni dell'organizzazione del lavoro (stress, mobbing), rischi da

agenti chimici in cui la componente di genere assume particolare rilievo quando essi, come nel caso dei distruttori endocrini, hanno effetti diretti sul sistema riproduttivo, rischi cancerogeni, rischi da agenti fisici (campi elettromagnetici), rischi da agenti biologici (infezioni riemergenti e nuove modalità di infezione) e allergopatie.

A livello ambientale uno tra i rischi più importanti per la salute è quello relativo alla qualità dell'aria nelle aree urbane. Infatti alcuni composti organici per la diffusa presenza negli esausti di combustione di qualsiasi materiale organico e nelle emissioni relative alle attività umane e per le loro caratteristiche di tossicità acuta o a lungo termine, contribuiscono per larga parte al deterioramento dell'ambiente e della qualità della vita delle popolazioni con importanti effetti sulla salute. In relazione a ciò, sia in ambito nazionale che internazionale sono in corso di definizione, oltre a quelli già esistenti, altri standard di qualità, concentrazioni-limite e massimi livelli accettabili per numerosi inquinanti organici. A fronte dell'aumento delle conoscenze delle caratteristiche delle diverse sostanze inquinanti, tuttavia alcuni problemi restano tuttora irrisolti relativamente al contributo che le singole sorgenti danno all'inquinamento ambientale e al rapporto esistente tra i limiti di concentrazione regolamentati e il rischio sanitario per le popolazioni. Altro inquinante di grande importanza è il rumore. L'ampia diffusione sia in ambito lavorativo che ambientale ne potenzia grandemente gli effetti sulla salute con grave danno sociale ed economico.

Attualmente uno dei settori di ricerca più interessanti è rappresentato dai metodi di controllo attivo del rumore.

Obiettivo del presente progetto strategico è quello di approfondire le conoscenze scientifiche riguardo alcune delle tematiche emergenti sia a livello lavorativo che negli ambienti di vita.

BS11.1 Sottoprogetto 1: <u>Cancerogenesi professionale</u>

Razionale

Tra il 4 e il 6% delle circa 160.000 morti per anno dovute a cancro sono correlabili a esposizioni lavorative. 760 casi di tumori professionali sono riconosciuti dall'INAIL. La stima di lavoratori potenzialmente esposti nel nostro Paese a sostanze cancerogene è pari al 24 % degli occupati e ogni anno vengono immesse nel mercato 50.000 nuove sostanze di cui non si conoscono eventuali effetti cancerogeni. Anche gli agenti fisici, e in particolare le radiazioni ultraviolette originate da sorgenti naturali e artificiali, hanno un ruolo chiave nella genesi dei tumori. La valutazione delle proprietà cancerogene di un composto è particolarmente complessa in quanto si basa su

informazioni diverse (osservazioni epidemiologiche, cliniche, studi sperimentali). I tumori professionali hanno caratteristiche comuni a quelli spontanei e quindi la diagnosi eziologica, salvo che per i tumori ad alta frazione eziologica, è difficile. Il polmone rappresenta l'organo bersaglio più importante seguito da sangue, vescica e cute.

Obiettivi

BS11.1.1 Studi epidemiologici per la definizione delle matrici mansione - esposizione

BS11.1.2 Definizione dell'esposizione anche attraverso la realizzazione e l'applicazione di metodiche avanzate di monitoraggio biologico e ambientale

BS11.1.3 Valutazione della genotossicità dei composti

BS11.1.4 Ricerca di indicatori di dose e di effetto precoce e reversibile e valutazione della loro validità e predittività con particolare riferimento ai soggetti a rischio di sviluppo di tumore polmonare

BS11.1.5 Valutazione del contributo del polimorfismo genetico di enzimi coinvolti nel metabolismo dei cancerogeni alla variabilità interindividuale

BS11.1.6 Stima delle relazioni tra dose e risposta

BS11.1.7 Sorveglianza sanitaria degli ex-esposti

BS11.2 Sottoprogetto 2: Allergopatie professionali

Razionale

Nel campo della medicina del lavoro si è riscontrato negli ultimi anni una riduzione del numero di intossicazioni professionali, mentre altre malattie professionali sono venute alla ribalta: tra queste in particolare le allergopatie professionali sia cutanee (eczema allergico da contatto), sia respiratorie (rinite allergica, asma bronchiale).

L'incremento di queste patologie è da ascrivere principalmente a due ordini di fattori:

l'aumento di sostanze chimiche più meno complesse utilizzate in ambito lavorativo; il fatto che per lo scatenarsi della reazione allergica è spesso sufficiente l'esposizione a basse dosi di sostanza, per cui diviene difficile anche una prevenzione basata sulla riduzione della concentrazione della sostanza.

L'asma allergica costituisce una delle più frequenti forme di patologia respiratoria ed è in aumento crescente negli ultimi 30 anni. In Italia sono oltre 5 milioni i soggetti affetti da questa malattia e negli Stati Uniti è stimato che il 3% dei casi sia di origine occupazionale mentre ben il 15% di tutti i casi sia lavoro-correlato. In ambito professionale gli allergeni sono sia di natura chimica (es. isocianati) che biologica (polveri organiche animali vegetali). Un particolare interesse riveste la multiple chemical sensitività (MCS) il cui quadro eziologico non è stato sufficientemente indagato.
Le dermatopatie risultano affezioni frequenti nella popolazione generale, e le dermatititi di origine lavorativa ne costituiscono una parte rilevante. Nel decennio 1983 – 1994, uno studio condotto dal gruppo GIRDCA in Italia ha messo in evidenza che su 42839 soggetti affetti da dermatiti eczematose e afferenti ai reparti di ermatologia di diversi ospedali italiani, il 27% era risultato affetto da dermatiti da contatto occupazionali. I settori lavorativi maggiormente coinvolti sono quello metalmeccanico, il settore edile, i lvoratori della sanità, parrucchieri e settore chimico.

Obiettivi

BS11.2.1 Caratterizzazione degli agenti chimici (in particolar modo gli emergenti) e biologici di interesse allergologico professionale

BS11.2.2 Valutazione dell'impatto sulla popolazione lavorativa esposta attraverso lo studio delle caratteristiche dell'esposizione e l'incidenza delle allergopatie respiratorie e cutanee

BS11.2.3 Studio degli aspetti diagnostici e dei meccanismi patogenetici mediante studi in vivo e in vitro

BS11.2.4. Valutazione delle condizioni di aumentata suscettibilità individuale alle sostanze allergizzanti;

BS11.2.5 Individuazione delle caratteristiche di protezione ambientali ed individuali graduate in base al "rischio allergologico"

BS11.2.6 Identificazione di strategie di prevenzione per la riduzione del rischio (programmi di controllo ambientale, sorveglianza sanitaria, formazione), follow – up e valutazione dei costi sanitari

BS11.2.7 Strategie e valutazione di efficacia della riabilitazione respiratoria

BS11.3 Sottoprogetto 3: Disturbi e patologie muscolo-scheletriche dell'arto superiore correlati con il lavoro

Razionale

Dal 1996 al 2000 le malattie professionali relative ai disordini del sistema muscolo-scheletrico e dell'arto superiore denunciate all'INAIL sono passate da 136 a 1500 con un numero di casi accolti da 10 a 990 (Balletta et al., 2001). Per l'Unione Europea il costo sociale di queste malattie varia dallo 0,5% al 2% del prodotto nazionale lordo. Molti interrogativi non hanno risposta in questa patologia. Per esempio, perché le donne sono a maggior rischio degli uomini? Perché, esistono individui più suscettibili a questa patologia, rispetto ad altri con lo stesso lavoro per periodi anche più lunghi? Il danno muscolare si può presentare con vari gradi di ipotrofia e di decadimento funzionale muscolare nei diversi individui. Inoltre, non è noto quanta responsabilità nella patogenesi del danno muscolare sia da attribuire alle specifiche caratteristiche del lavoro e quanta sia legata a una predisposizione individuale di suscettibilità del muscolo a uno stimolo meccanico. Appare necessario pertanto, non solo conoscere bene il rischio e le condizioni in cui si attua, ma anche come lo stimolo legato al lavoro agisca su specifici gruppi di individui suscettibili. Informazioni importanti potrebbero venire dallo studio di individui con miopatie subcliniche o paucisintomatiche che nel corso dell'attività muscolare lavorativa sviluppano una franca patologia muscolo-scheletrica.

Obiettivi

BS11.3.1 Sviluppo e validazione di protocolli per la valutazione del rischio

BS11.3.2 Standard condivisi per la valutazione delle condizioni di salute dei lavoratori e sviluppo dei protocolli diagnostici

BS11.3.3 Identificazione (clusters familiari) di condizioni genetiche predisponenti al danno muscolare (miopatie asintomatiche) nel corso dell'attività lavorativa.

BS11.3.4 Modelli di analisi integrata dei fattori eziologici e dei meccanismi fisiopatologici

BS11.3.5 Interazioni tra i singoli fattori di rischio specifici, le relazioni dose-risposta e contributo di cofattori

BS11.3.6 Studio delle ripercussioni del lavoro muscolare ripetitivo nei soggetti con miopatie degenerative subcliniche o paucisintomatiche (es. distrofie dei cingoli, distrofia facio-scapolo-omerale, Distrofia di Becker, ecc.). Strategie di protezione lavorativa.

BS11.3.7 Individuazione di elementi oggettivi clinici o strumentali per la diagnosi medico-legale

BS11.3.8 Strategie di reinserimento lavorativo e sociale

BS11.4 Sottoprogetto 4: <u>Patologie ambientali: qualità dell'aria e rumore</u>

Razionale

Per ciò che riguarda la qualità dell'aria, quantunque siano stati compiuti grandi progressi nello studio delle caratteristiche dell'inquinamento dell'aria, persiste un solco non superato tra i risultati delle ricerche scientifiche e la capacità per l'uomo di valutare in modo affidabile: 1) in che proporzione un particolare tipo di sorgente contribuisca all'inquinamento ambientale, sia a livello locale che su scala globale, 2) quale sia la relazione effettiva tra gli inquinanti atmosferici regolamentati (ovvero, quelli per i quali esistono dei limiti) e il rischio sanitario cui sono soggette le popolazioni esposte; 3) il ruolo esercitato da altri micro-componenti tossici sia in atmosfera che in ambienti confinati nei confronti della salute, e quali indici o indicatori si possano selezionare per esprimere i corrispondenti contributi al rischio sanitario.

Per ciò che concerne il rumore, le attuali conoscenze degli effetti uditivi del rumore, ed in particolare sulla coclea, si basano su studi puramente epidemiologici con la conseguente impossibilità di modificare i parametri di esposizione, spesso peraltro conosciuti solo in modo approssimativo. Il nuovo orientamento della ricerca è sempre più rivolto a un'analisi integrata fra fattori di rischio ambientali e/o occupazionali e indicatori precoci di danno biologico. Questi ultimi permettono di individuare le modificazioni funzionali indotte a livello fisiologico da agenti esterni prima che il danno prodotto sia irreversibile e individuabile ormai con metodi clinici ed epidemiologici. Le emissioni otoacustiche costituiscono un metodo particolarmente efficace per l'individuazione precoce di alterazioni funzionali a carico dell'orecchio interno e per il monitoraggio di soggetti esposti a rumore.

Per quello che riguarda i sistemi di controllo del rumore, questi si basano su metodi di tipo passivo poco utilizzati nella prassi aziendale e che comunque non consentono di raggiungere i limiti di esposizione previsti dalla normativa vigente. I metodi di controllo attivo del rumore (ANC, Active Noise Control) costituiscono oggi un settore di ricerca e sperimentazione di indubbio interesse scientifico e tecnologico, per la potenzialità di ridurre significativamente i livelli di esposizione.

Obiettivi

BS11.4.1 Individuazione degli elementi di tipo chimico-analitico e fisico (meteo-climatico) utili per la valutazione della qualità dell'aria.

BS11.4.2 Individuazione di elementi utili alla valutazione dell'esposizione all'inquinamento "outdoor" e "indoor" della popolazione, mediante monitoraggio biologico e studi in vitro sugli effetti delle sostanze rilevate.

BS11.4.3 Definizione e sperimentazione di modelli predittivi/descrittivi per l'utilizzo della matrice di indicatori su più larga scala.

BS11.4.4 Validazione di indici precoci di alterazione funzionale basati sulla registrazione e l'analisi delle emissioni otoacustiche su popolazioni di soggetti esposti

BS11.4.5 Individuazione e sperimentazione di sistemi innovativi di controllo del rumore, con particolare riferimento ai metodi di controllo attivo del rumore (ANC)

BS11.5 – Sottoprogetto 5: Patologia autoimmune. Invecchiamento.

Razionale

L'invecchiamento di un organo o tessuto è condizionato da numerosi fattori genetici e dall'azione di stimoli ambientali a cui gli individui sono variamente suscettibili su base genica. E' noto comunque che uno dei meccanismi più frequenti di progressiva alterazione funzionale (invecchiamento) di un organo è il danno immuno-infiammatorio, soprattutto quello legato alla risposta autoimmune verso componenti dei tessuti e delle cellule di quell'organo. E' anche noto che a monte vi possano essere danni (genetici o acquisiti) di carattere degenerativo. Questi danni iniziali possono non avere alcuna relazione con la risposta autoimmune; solo secondariamente essi si manifestano con una degenerazione e necrosi cellulare strettamente legata a una risposta autoimmune che si sviluppa per motivi spesso ignoti la cui presenza è dimostrata da: a) infiltrati di linfociti CD8 citotossici e macrofagi e di autoanticorpi contro componenti specifici (anticorpi anti-mitocondri, anti-actina, anti-miosina, ecc.); b) presenza nel plasma e/o nel microambiente di citochine prevalentemente Th1 della risposta citotossica; c) aumento di fenomeni di apoptosi delle cellule del parenchima, verosimilmente innescati da citochine e dal contatto con linfociti CD8; d) squilibrio delle varie sottopopolazioni linfocitarie, soprattutto i linfociti TR, recentemente descritti come i principali regolatori della risposta autoimmune e della risposta dannosa; e)attivazione dei meccanismi dell'immunità innata e di riconoscimento dei segnali di danno. Pertanto, questo sottoprogetto ha come principale obiettivo quello di chiarire alcuni aspetti dell'invecchiamento connesso a meccanismi autoimmuni e di chiarire la suscettibilità individuale a questo danno legata a specifici svantaggi genetici e da lavoro.

Obiettivi

BS11.5.1 Risposta infiammatoria, network citochinico ed effettori di morte cellulare nelle patologie infiammatorie.

BS11.5.2 Ruolo dell'autoimmunità nell'invecchiamento e nella degenerazione del muscolo scheletrico. Aspetti cellulari e molecolari.

BS11.5.3 Aspetti dell'alterata regolazione tra le popolazioni linfocitarie nella sclerosi multipla. Ruolo delle citochine. Genesi e controllo dei cloni autoreattivi.

BS11.5.4 Ruolo dei meccanismi dell'immunità innata nella genesi dell'autoimmunità. Fattori ambientali (riconosciuti dai recettori Toll-like e simili) e ruolo dell'evoluzione della risposta protettiva o dannosa.

PROGETTO STRATEGICO

SS13 -"INDICATORI DI QUALITÀ DELL'ASSISTENZA NEI DIVERSI ASPETTI DI EFFICACIA, EFFICIENZA E APPROPRIATEZZA (CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI SERVIZI TERRITORIALI) E ANALISI DI APPROPRIATEZZA DELLE PRESCRIZIONI DIAGNOSTICHE E FARMACEUTICHE, ANCHE ATTRAVERSO L'UTILIZZO DEL BENCH-MARKING".

Strutturazione

Il progetto comprende diversi obiettivi specifici che possono essere considerati separatamente uno dall'altro, trattandosi di tematiche vaste e complesse. La durata del progetto è di 24 mesi.

Premessa

La continua crescita della complessità dei servizi sanitari e sociosanitari rende sempre più pressante l'esigenza di avere a disposizione strumenti di misura precisi, specifici, affidabili, per verificare i processi ed i risultati delle attività svolte. Sia nella letteratura scientifica sia nelle normative (nazionali e regionali) si trovano oggi molte proposte di strumenti di misura, soprattutto sotto forma di indicatori. Vi è però da rilevare che le esperienze di applicazione di tali strumenti a livello di sistema sono ancora poche, spesso non vi sono informazioni precise rispetto alla significatività e rilevanza dei fattori osservati, la correlazione delle misurazioni con la qualità effettiva, la qualità dei dati raccolti e dei risultati ottenuti, e soprattutto non sono chiari gli effetti che tali informazioni sono in grado di produrre sulle scelte successive. Va peraltro sottolineato che gli indicatori sono solo delle informazioni selezionate, e non dei giudizi, che maturano invece dall'integrazione e valutazione di più informazioni. L'insieme di informazioni e di valutazioni permettono di comparare in modo appropriato ed affidabile organizzazioni e servizi diversi, ricercando le migliori soluzioni e favorendone la diffusione. Tale processo, chiamato "bench-marking", può costituire uno strumento importante per il sistema sanitario, proprio per la ricerca e la diffusione delle "migliori pratiche", intese soprattutto nel senso di processi organizzativi.

Si deve però considerare come la maggior parte delle esperienze descritte in letteratura è di tipo ospedaliero, mentre, in un momento in cui molte delle attività sanitarie vengono ricollocate nel territorio, è necessario ricercare e rendere disponibili strumenti di misura per le attività sanitarie e socio-sanitarie svolte nel territorio, e quindi focalizzare l'attenzione su questo ambito.

Se la criticità oggi maggiormente sentita dal sistema sembra essere legata agli aspetti economici, è evidente che il problema non può essere riportato ad una logica di solo contenimento dei costi, ma piuttosto al rapporto tra i benefici prodotti (salute, qualità della vita) ed i costi sostenuti, al fine di ottimizzare i risultati. Il Servizio Sanitario Nazionale è chiamato a garantire le prestazioni efficaci e l'uso appropriato delle risorse. In tale quadro i fattori qualitativi non possono essere valutati in termini astratti, bensì contestualizzati. Come noto, un determinato esame diagnostico può essere molto efficace per un determinato problema/patologia, ovvero capace di produrre informazioni utili al clinico per il percorso diagnostico e/o terapeutico; ma al di fuori di quello specifico contesto, la capacità informativa tende a ridursi o a divenire perfino confondente, e l'esame divenire non efficace e quindi inappropriato.

Un problema simile si pone anche nei confronti dei farmaci. Il concetto di efficacia farmacologica non può essere separato dal concetto di appropriatezza, ovvero dalla possibilità di ottenere, attraverso la somministrazione di una specifica molecola, un significativo beneficio in un paziente con uno specifico problema. Nel caso dei farmaci, al ridursi dell'appropriatezza, vi è da considerare anche lo sbilanciamento tra bassa efficacia (farmaco poco utile per il problema del paziente) e rischio oggettivo (qualunque farmaco è per definizione in grado di modificare lo status dell'organismo), che può portare al paradosso del farmaco inutile al paziente, ma in grado di provocargli danni oggettivi.

Il grande utilizzo di accertamenti diagnostici e di farmaci che risulta dai dati nazionali, raramente si accompagna a verifiche della appropriatezza di tali prescrizioni o, quando si realizzano, sono solitamente verifiche molto settoriali, mentre sarebbe opportuno identificare strumenti applicabili a contesti ampi.

All'interno di queste problematiche vaste e complesse, sono state identificate per quest'anno tre tematiche specifiche, che costituiscono priorità sia per i programmi di assistenza sanitaria e sociale delle regioni, sia per l'attività degli Istituti Scientifici.

SS13.1 - Sottoprogetto 1: Indicatori di qualità dell'assistenza (con particolare riferimento ai servizi territoriali)

Razionale

In questi anni si è evidenziata la necessità di identificare strumenti idonei a garantire la qualità dei servizi e delle attività sanitarie e socio-sanitarie, ed a tale fine sono stati predisposti strumenti focalizzati sul contesto strutturale ed organizzativo in cui le prestazioni vengono erogate, ma anche

sugli effettivi risultati sullo stato di salute del paziente. Tra gli strumenti maggiormente utilizzati, vi sono gli indicatori, che possono fornire informazioni per valutare la qualità dei processi assistenziali realizzati (preventivi, diagnostici, terapeutici, riabilitativi) e dei risultati di salute sui pazienti.
La maggior parte degli indicatori utilizzati sono però focalizzati sull'assistenza ospedaliera, mentre molto poco è disponibile per il macrolivello dell'assistenza distrettuale. Nel momento in cui la programmazione, nazionale e regionale, pone i servizi territoriali come centrali nella gestione delle problematiche di tutela e gestione della salute, si rende più urgente la necessità di identificare e sperimentare strumenti di misura validi, affidabili, specifici. Tali indicatori devono poter cogliere le specificità di questa tipologia di servizi, compresa l'attuale ridotta disponibilità di flussi informativi istituzionali, la variabilità organizzativa, la minore medicalizzazione rispetto all'ospedale, l'importanza della continuità, dell'integrazione, della multidimensionalità.
Le attività di misurazione dovrebbero riuscire a comprendere la molteplicità dei soggetti delle attività sanitarie e socio-sanitarie presenti, a cominciare dai medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta, le cure domiciliari, le unità di valutazione distrettuale e geriatrica, le cure palliative ecc..
Nelle dimensioni considerate, oggetti delle valutazione dovrebbero essere, oltre ad elementi classici quali mortalità, morbilità, l'appropriatezza, l'efficacia, ecc., anche altri aspetti particolarmente significativi, quali la continuità, l'integrazione tra servizi e soggetti, la qualità della vita, la qualità percepita e relazionale, in riferimento anche a modelli sperimentali originali per il nostro paese

Obiettivi

SS13.1.1 Indicatori di qualità: identificazione di una serie di indicatori, idonei a misurare elementi della qualità dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria, in rapporto soprattutto ad efficacia, appropriatezza, continuità, integrazione, con particolare riferimento alle attività e servizi svolti nel territorio tenendo conto dell'approccio valutativo multidimensionale del bisogno.

SS13.1.2 Sperimentazione di modelli atti a valorizzare l'efficacia, l'appropriatezza, la continuità e l'integrazione delle cure territoriali

SS13.1.3 Validazione dei dati: definire le modalità di validazione dei dati, anche al fine di garantire la qualità dei dati e la comparabilità tra soggetti diversi, anche per favorire il bench-marking.

SS13.1.4 Verifica della funzione di filtro che la medicina di base dovrebbe svolgere verso l'area specialistica.

Risultati attesi

- ottenere strumenti di misura della qualità delle attività sanitarie e socio-sanitarie, attraverso la realizzazione di un sistema di indicatori (validi, precisi, affidabili, utilizzabili)
- permettere la comparazione tra diversi soggetti (regioni, e, all'interno delle regioni, tra aziende e distretti) sulla effettiva qualità dei servizi e delle attività svolti

SS13.2 - Sottoprogetto 2: Appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche

Razionale

Il DPCM 29 novembre 2001 di definizione dei livelli essenziali di assistenza include tra le prestazioni erogabili con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale solo quelle che soddisfano il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza, ovvero quelle prestazioni la cui efficacia è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili e la cui utilizzazione è rivolta a soggetti con condizioni cliniche corrispondenti alle indicazioni raccomandate.
Ogni anno vi sono, in Italia, circa 850.000.000 di prescrizioni farmaceutiche a carico del Servizio sanitario nazionale, ed è noto che la maggior parte degli atti medici si conclude con la prescrizione di un farmaco. Vi è, di conseguenza, un largo utilizzo di farmaci nella popolazione e la farmaceutica costituisce una delle principali voci della spesa sanitaria pubblica.

Nonostante questo diffuso utilizzo, esiste una grave carenza di informazioni in merito a: per quali patologie i farmaci siano prescritti, come i farmaci siano utilizzati, quali siano i risultati della terapia.

Come noto, l'utilizzo dei farmaci, oltre che un potenziale beneficio, può rappresentare un rischio per il paziente, poiché ogni farmaco può determinare effetti collaterali negativi, cui vanno aggiunti i rischi connessi a potenziali errori di assunzione/somministrazione, oltre ai rischi legati alla pluriterapia. Vi è pertanto la necessità di un'accurata documentazione in grado di collegare il farmaco al tipo di paziente e all'indicazione per la quale esso viene utilizzato. A tal fine si richiedono sistemi capaci di produrre informazioni affidabili e dettagliate a livello locale e nazionale, in grado di creare una rete di osservazione sull'uso dei farmaci, sul loro impatto sulla salute della popolazione, con particolare riguardo ai soggetti anziani che ne sono i maggiori utilizzatori. Inoltre, tali sistemi devono permettere la comparazione dei dati e l'identificazione delle soluzioni in grado di produrre i migliori risultati, favorendo il bench-marking ed il miglioramento dei risultati.

Obiettivi

SS13.2.1 Costruire sistemi di analisi e monitoraggio dei dati in grado di verificare l'appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche, fornire informazioni sull'utilizzo dei farmaci per singola patologia e in gruppi omogenei di popolazione, fornire informazioni sui profili di spesa.

SS13.2.2 Verificare l'impatto dell'introduzione di nuovi farmaci sotto il profilo dei risultati in termini sia di uso di risorse (variazioni dei costi, riduzione delle ospedalizzazioni ecc.) sia di sostituzioni improprie (sostituzioni immotivate di molecole efficaci).

SS13.2.3 Mettere in risalto, sulla base della recente letteratura scientifica, le evidenze e controversie esistenti su alcuni approcci terapeutici nelle patologie ad elevato costo e impatto sociale.

Risultati attesi

- Migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche
- Effettuare analisi sulla qualità della prescrizione e dei profili terapeutici.

- Sviluppare sistemi di confronto tra i prescrittori a livello di ASL, regionale e nazionale sui profili di trattamento di singole patologie in gruppi di pazienti omogenei e sui motivi di utilizzo di classi di farmaci o singoli farmaci, promuovendo la diffusione delle conoscenze e del bench-marking
- Analizzare e monitorare l'utilizzo appropriato dei farmaci e la spesa farmaceutica.

SS13.3 - Sottoprogetto 3: <u>Appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche</u>

Lo sviluppo delle tecnologie e la crescente informazione degli utenti rappresentano nella nostra epoca due fattori di grande pressione sulla prescrizione di indagini diagnostiche.
Entrambi i fenomeni, sebbene siano da considerarsi in generale positivi nella promozione della salute, l'uno in quanto indicativo di un aumento delle possibilità di conoscenza utili alla prevenzione, alla cura e alla riabilitazione e l'altro, in quanto indicativo dell'aumento della consapevolezza delle persone circa i mezzi disponibili per preservare la propria salute, di fatto rischiano di concorrere ad un incremento dei consumi di prestazioni diagnostiche, senza che siano accertati i relativi significativi benefici in termini di salute. A ciò va aggiunto che spesso si assiste a sensibili difformità nell'approccio diagnostico alla medesima patologia in relazioni a determinanti locali e/o di scuola.
Le nuove conquiste, specie nella diagnostica molecolare e per immagini, porranno sempre di più il problema dell'appropriatezza prescrittiva, indispensabile requisito per una equa allocazione delle risorse in un sistema nelle quali queste sono definite. D'altro canto lo sviluppo tecnologico pone seri problemi nelle scelte programmatorie relative all'equilibrio tra offerta e domanda di prestazioni, atteso che, come è noto, una eccessiva offerta può generare domanda inappropriata.
Attualmente in Italia non esistono dati su vasta scala relativi alle indagini diagnostiche, alla loro appropriatezza e alle modalità con le quali, ai diversi livelli organizzativi del sistema sanitario, viene affrontato il rapporto offerta/domanda, soprattutto per quanto riguarda la diagnostica ad elevato costo.
E' necessario quindi disporre di informazioni affidabili e dettagliate a livello locale e nazionale sull'uso delle indagini diagnostiche, sul loro impatto sulla salute della popolazione, con particolare riguardo alla loro efficacia nel determinare i conseguenti approcci alle diverse patologie, viste altresì le evidenze e le controversie esistenti sulla utilità clinica di alcune procedure diagnostiche.

Dovrà essere possibile la comparazione dei dati e l'identificazione delle soluzioni in grado di produrre i migliori risultati e favorendo il bench-marking. In particolare, tra i risultati attesi dovrebbero essere considerati il miglioramento della capacità di produrre salute per i cittadini, la riduzione/razionalizzazione delle liste di attesa, la ottimizzazione degli investimenti economici.

E' necessario inoltre disporre di informazioni relative alle scelte decisionali operate a livello regionale e locale circa la organizzazione dell'offerta in relazione alla domanda prestazionale, almeno per la diagnostica ad elevato costo, anche al fine di determinare parametri di dimensionamento ottimale.

Obiettivi

SS13.3.1 Costruire sistemi di analisi dei dati in grado di verificare l'appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche, fornire informazioni sui profili di utilizzo per singola patologia e per gruppi omogenei di popolazione.

SS13.3.2 Verificare l'impiego delle indagini diagnostiche, sotto il profilo dei risultati sia in termini di uso di risorse, sia in termini di efficacia nel determinare i conseguenti approcci alle diverse patologie, considerando le evidenze e le controversie esistenti sulla utilità clinica di alcune procedure diagnostiche.

SS13.3.3 Costruire modelli di supporto per le scelte decisionali di livello regionale e locale circa la organizzazione dell'offerta in relazione alla domanda prestazionale, almeno per la diagnostica ad elevato costo.

Risultati attesi

- Migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche
- Effettuare analisi sulla qualità della prescrizione e dei profili diagnostici
- Sviluppare sistemi di confronto tra i prescrittori a livello di ASL, regionale e nazionale sui profili diagnostici di singole patologie in gruppi di pazienti omogenei e sui motivi di utilizzo di percorsi diagnostici , promuovendo la diffusione delle conoscenze e del bench-marking
- Analizzare e monitorare l'utilizzo delle indagini diagnostiche e la relativa spesa.

PROGETTO STRATEGICO

SS14 -"SVILUPPO DEL RUOLO DI GOVERNO E DI VALUTAZIONE DEI PERCORSI CLINICO ASSISTENZIALI, DI MODELLI GESTIONALI INERENTI LE PRINCIPALI PATOLOGIE "

Strutturazione

Il progetto comprende diversi obiettivi specifici che possono essere considerati separatamente uno dall'altro, trattandosi di tematiche vaste e complesse. La durata del progetto è di 24 mesi.

Premessa

Si tratta di valorizzare il ruolo di governo e di valutazione dei percorsi clinico assistenziali nei settori e nelle tematiche di ricerca proposte da 11 progetti strategici di ricerca biomedica. Destinatari privilegiati delle tematiche di ricerca proposte sono le regioni e le province autonome ed è volto allo sviluppo di programmi di ricerca che veda integrati sia l'aspetto biomedico che quello gestionale, ferme restando la descrizione del razionale e degli obbiettivi riportati nei singoli progetti strategici.

Nell'ambito di tutti i sottoprogetti sono da ricercarsi e da valutare esperienze e modalità gestionali che consentano il corretto utilizzo delle risorse e la valutazione delle azioni e dei programmi di prevenzione, cura e riabilitazione.

SS14.1 - Sottoprogetto 1: Promozione della salute nel campo delle malattie cardiache e vascolari

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità nel mondo occidentale. I fattori di rischio maggiori sono rappresentati da patologie predisponenti come aterosclerosi, ipertensione arteriosa, diabete e obesità. La predisposizione genetica non ancora completamente definita rappresenta una chiave di volta per individuare, indipendentemente dal contesto ambientale, i portatori di genotipi associati ad aumentato rischio di malattia cronica. Appare di particolare importanza la ricerca di geni coinvolti (mutazioni e polimorfismi da singoli nucleotidi) che possono contribuire alla suscettibilità individuale sia per lo sviluppo di complicanze acute e sia dei particolari aspetti della distrettualità individuale.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.2 - Sottoprogetto 2: Prevenzione, diagnostica precoce e controllo della malattia neoplastica

Gli studi epidemiologici condotti negli USA hanno evidenziato una diminuzione dell'incidenza e della mortalità per la globalità dei tumori tra il 1990 e il 1997. La mortalità per i quattro tipi tumorali più frequenti, carcinomi del polmone, del colon-retto, della mammella e della prostata, continua a diminuire lentamente e, per la prima volta, tra il 1996 e 1997 il numero totale di morti per cancro non è aumentato, nonostante l'aumento dell'età media della popolazione. La mortalità è invece ancora in aumento per alcune forme di tumore, quali i carcinomi epatici, dell'esofago, del rene e del pancreas, i linfomi non Hodgkin's e il mieloma multiplo. Questi risultati positivi, in parte dovuti agli avanzamenti delle conoscenze nei settori della prevenzione primaria e secondaria e della diagnosi precoce, suggeriscono che l'intensificarsi di ulteriori sforzi in questa direzione potrà dare risultati sempre più determinanti.

Nei tempi più recenti si è assistito ad un sostanziale cambiamento delle strategie nella ricerca oncologica, nelle quali hanno prevalso i concetti di "ricerca traslazionale", ossia di tempestivo e proficuo trasferimento dei risultati di laboratorio alla pratica clinica, e di "gestione personalizzata" del paziente oncologico o dell'individuo a rischio di tumore.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.3 - Sottoprogetto 3: Malattie infettive

Le malattie infettive, lungi dall'essere sotto controllo, come erroneamente previsto negli anni '60 e '70, costituiscono un insopportabile fardello in termini di morbosità, mortalità e costo delle cure. le infezioni dell'apparato respiratorio costituiscono una proporzione assai rilevante dell'intero burden infettivo a carico dell'umanità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che queste infezioni rappresentano la quarta causa principale di mortalità complessiva nel mondo, con circa tre milioni di decessi ogni anno. Gli approcci diagnostici delle infezioni respiratorie sono largamente insufficienti ed il loro trattamento, conseguentemente inappropriato, specialmente in ambito comunitario (in particolare delle infezioni del basso tratto respiratorio causate da agenti quali Streptococcus pneumoniae, Moraxella catharralis Hemophilus influenzae ed alcune specie di batteri Gram-negativi appartenenti ai generi Pseudomonas e Klebsiella) è una delle cause primarie dell'insorgenza ed estensione del sempre più grave fenomeno dell'antibiotico resistenza.

A questo quadro vanno aggiunti:

i) la conclamata capacità di vari agenti virali (influenza, virus respiratorio sinciziale, coronavirus) di costruirsi sets antigenici differenziati, con elevata probabilità di aumentato potere patogeno e di immunoevasione;

ii) l'emergenza di nuove e pericolose associazioni fra agenti virali, e forse anche batterici, con primario serbatoio in animali selvatici e di allevamento, poco conosciuti, ed alcuni ancora del tutto da studiare, come dimostrato dalla recentissima emergenza della Sindrome Respiratoria Acuta Severa (SARS).

iii) il fatto che le sindromi respiratorie sono da tutti indicate come le più probabili in caso di attacco bioterroristico con agenti di classe A, come i recenti episodi di buste all'antrace stanno a dimostrare.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.4 - Sottoprogetto 4: Prevenzione diagnosi e cura delle patologie neurodegenerative e neurologiche

Le malattie neurodegenerative rimangono tuttora delle malattie inguaribili, che comportano notevoli costi in termini di sofferenza personale e di assistenza socio-sanitaria. Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni dalla ricerca bio-medica, infatti, non esiste ancora nessun intervento terapeutico che si sia dimostrato in grado di far regredire, o di arrestare, il processo patologico alla base di tali disturbi.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.5 - Sottoprogetto 5: Modelli di sperimentazione gestionale dei dipartimenti di trapianto e progetti di incentivazione alla donazione

E' ormai noto che l'insufficienza funzionale di un organo o tessuto può verificarsi in tempi brevi (insufficienza acuta) o in tempi più lunghi (insufficienza cronica). Nel primo caso prevale una morte massiva delle cellule dei tessuti interessati per processi di apoptosi e/o di necrosi. Nel

secondo caso il processo appare più lungo e il danno cellulare consiste di una lenta degradazione *subletale*, a volte reversibile, che solo lentamente progredisce verso la morte per apoptosi. In ambedue i casi, a parte la possibilità della emodialisi nel caso di insufficienza renale, alla fine è necessario intervenire con un trapianto d'organo.

Bisogna tuttavia riconoscere che i risultati a lungo termine del trapianto di organi e tessuti non sono ancora ottimali. Ciò si riflette nel progressivo incremento delle liste d'attesa a cui contribuisce ormai per il 50% la necessità di un secondo trapianto. Infatti, mentre per un trapianto di rene non più funzionante è possibile tornare alla dialisi, per cuore, fegato, e polmone è necessario trovare un altro organo e fare un secondo trapianto. Questa, a causa della scarsa disponibilità di organi, non è sempre una via facilmente praticabile per cui la conseguente mortalità appare elevata. Questo costituisce un importante limite ai potenziali vantaggi offerti dalla medicina del trapianto.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.6 - Sottoprogetto 6: Prevenzione diagnosi e cura delle malattie rare

Sebbene i recenti progressi ottenuti nella ricerca genetica hanno reso possibile una diagnostica precoce e talvolta preventiva di malattie ereditarie rare sia monogeniche sia complesse, il fatto che tali patologie colpiscano una percentuale esigua della popolazione comporta che non sempre i servizi sanitari sono adeguatamente attrezzati, in termini di accessibilità, diagnosi e percorsi clinico assistenziali. Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali, quale la messa in rete dei centri specializzati nella diagnosi e nella cura delle malattie rare, ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

SS14.7 - Sottoprogetto 7: Sviluppo di modelli di integrazione socio sanitaria e di soluzioni normo giuridiche ed economiche di adeguata risposta alla lungoassistenza

Le problematiche legate all'invecchiamento richiederanno sempre più attenzione da parte dei sistemi sanitari. Le stime della popolazione indicano l'Italia quale una delle nazioni con il costante

incremento della percentuale di popolazione ultra sessantacinquenne. Si tratta pertanto di individuare le condizioni per garantire la risposta più adeguata sia in caso di invecchiamento "con successo" che in caso di invecchiamento "con malattia". Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende l'effettiva integrazione fra gli aspetti sanitari e sociosanitari oltre all'individuazione di soluzioni normo giuridiche ed economiche che consentano di affrontare in modo sostenibile le problematiche legate all'invecchiamento popolazione.

SS14.8 - Sottoprogetto 8: Sviluppo di modelli gestionali per prevenire malattie digestive e metaboliche e promuovere corretti stili di educazione alimentare

Appare di notevole importanza per le strategie di intervento sulla salute pubblica, effettuare un stima reale della prevalenza delle malattie metaboliche nella popolazione italiana in rapporto alle abitudini alimentari e allo stile di vita e condurre studi di intervento di dimensione sufficiente da consentire la successiva formulazione di raccomandazioni nutrizionali per la popolazione italiana. Questo consentirà lo sviluppo di strategie innovative di prevenzione primaria e secondaria. Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali in quest'ambito ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di prevenire lo sviluppo di malattie. Una sana alimentazione, e conseguentemente un giusto apporto nutrizionale giornaliero, sono la conditio sine qua non per il mantenimento dello stato di salute fisica dell'uomo, unitamente alla sicurezza alimentare. .

SS14.9 - Sottoprogetto 9: Valutazione costi/benefici sull'impiego di nuove tecnologie

I Sistemi Sanitari odierni sono posti di fronte a tre problematiche di particolare rilevanza: le mutate condizioni demografiche, le crescenti aspettative degli utenti e l'ascesa delle tecnologie sanitarie in termini di numerosità, complessità e costi.

Sempre più frequentemente emerge in sanità l'intolleranza dell'opinione pubblica verso disservizi e incidenti, che originano dalla mancanza di un sistema di garanzia di qualità e che vanno dagli errori medici alle lunghe liste d'attesa, alle evidenti duplicazioni di compiti e servizi, alla mancanza di piani formativi del personale strutturati e documentati, alla mancanza di procedure codificate, agli evidenti sprechi.

La qualità in sanità riguarda un insieme di aspetti del servizio, che comprendono sia la dimensione tecnica-scientifica, che quella umana, economica e clinica delle cure, e va perseguita attraverso la realizzazione di una serie articolata di obiettivi, dalla efficacia clinica, alla competenza professionale e tecnica, alla efficienza gestionale, alla equità degli accessi, alla appropriatezza dei percorsi terapeutici e delle apparecchiature mediche.

L'introduzione nelle strutture sanitarie di un numero crescente di apparecchiature per la diagnosi, la terapia e la riabilitazione e la loro sempre più spinta sofisticazione ha reso infatti evidente la necessità di garantirne una gestione ed un utilizzo appropriato sicuro ed economico.
A monte della problematica gestionale esiste poi il problema della valutazione sull'appropriatezza di introdurre una determinata tecnologia sanitaria in un determinato contesto sanitario in modo da utilizzare nella maniera più efficiente le risorse disponibili. Tale valutazione, che in termini anglosassoni è chiamata technology assessment, costituisce un'area di attività ed un tentativo di integrazione di diverse discipline scientifiche.
Le attuali tecnologie dell'informazione e comunicazione rendono possibili sinergie e integrazioni fra centri di eccellenza, reti di emergenza-urgenza e territorio con evidenti vantaggi di appropriatezza e qualità.
La necessità di promuovere programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali nasce, quindi , dalla duplice necessità di tutelare il paziente e preservarlo da eventuali "errori tecnologici" e di far fronte, allo stesso tempo, all'introduzione di nuove tecnologie biomediche nella pratica clinica in condizioni di sostenibilità e appropriato utilizzo delle risorse.

SS14.10 - Sottoprogetto 10: patologie ambientali e malattie del lavoro, prevenzione diagnosi e cura delle malattie allergiche o da ipersensibilità, malattie autoimmuni, individuazione dei determinanti di rischio.

L'introduzione di un elevato numero di nuove sostanze nei cicli lavorativi, la rapida modifica degli stessi, l'esposizione a basse dosi e ad agenti multipli, la complessità delle mansioni, il superamento del limite delle 40 ore settimanali, la stretta interdipendenza tra rischio professionale e negli ambienti di vita, le diverse caratteristiche della forza lavoro (invecchiamento della popolazione lavorativa, femminilizzazione dell'occupazione, lavoratori immigrati) introducono nuovi fattori di rischio e inducono una progressiva modificazione dei modelli tradizionali di esposizione. Tali elementi, che si accompagnano a una maggiore sensibilità al rischio correlabile con il più elevato livello di scolarizzazione e il progressivo aumento delle conoscenze scientifiche, delineano una nuova area di indagine definita come "rischi emergenti".
L'Agenzia Europea per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro, ha recentemente fornito la seguente definizione di rischio emergente:
"Un rischio è definito emergente quando esso soddisfa almeno uno dei seguenti criteri: 1. è causato da nuove tecnologie, nuovi processi o nuove organizzazioni del lavoro; 2. è un problema preesistente considerato solo oggi come rischio, per via di una nuova percezione sociale o pubblica; 3. è un problema preesistente considerato solo oggi come rischio per via di nuove conoscenze su di esso."

In ambito lavorativo tali rischi, documentati da indagini epidemiologiche, sono identificabili in rischi di tipo ergonomico (da sovraccarico meccanico, dell'arto superiore), rischi da fattori psico-sociali collegati alle trasformazioni dell'organizzazione del lavoro (stress, mobbing), rischi da agenti chimici in cui la componente di genere assume particolare rilievo quando essi, come nel caso dei distruttori endocrini, hanno effetti diretti sul sistema riproduttivo, rischi cancerogeni, rischi da agenti fisici (campi elettromagnetici), rischi da agenti biologici (infezioni riemergenti e nuove modalità di infezione) e allergopatie.

A livello ambientale uno tra i rischi più importanti per la salute è quello relativo alla qualità dell'aria nelle aree urbane. Infatti alcuni composti organici per la diffusa presenza negli esausti di combustione di qualsiasi materiale organico e nelle emissioni relative alle attività umane e per le loro caratteristiche di tossicità acuta o a lungo termine, contribuiscono per larga parte al deterioramento dell'ambiente e della qualità della vita delle popolazioni con importanti effetti sulla salute. In relazione a ciò, sia in ambito nazionale che internazionale sono in corso di definizione, oltre a quelli già esistenti, altri standard di qualità, concentrazioni-limite e massimi livelli accettabili per numerosi inquinanti organici. A fronte dell'aumento delle conoscenze delle caratteristiche delle diverse sostanze inquinanti, tuttavia alcuni problemi restano tuttora irrisolti relativamente al contributo che le singole sorgenti danno all'inquinamento ambientale e al rapporto esistente tra i limiti di concentrazione regolamentati e il rischio sanitario per le popolazioni. Altro inquinante di grande importanza è il rumore. L'ampia diffusione sia in ambito lavorativo che ambientale ne potenzia grandemente gli effetti sulla salute con grave danno sociale ed economico.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia per quanto riguarda l'individuazione dei determinanti di rischio che in termini di valutazione dell'efficacia degli interventi preventivi attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria, in un contesto di sostenibilità.

SS14.11 - Sottoprogetto 11: Prevenzione diagnosi e cure delle malattie psichiatriche nell'adulto e nel bambino

Il miglioramento dell'accessibilità dei servizi per la salute mentale costituisce una priorità del sistema Sanitario. Numerose evidenze segnalano che la riduzione del tempo intercorrente tra l'esordio della patologie psichica e la presa in carico dei soggetti da parte dei servizi per la salute mentale costituisce una opportunità per contenere le conseguenze sul, piano individuale, familiare e sociale della patologie stessa.

L'attivazione di servizi di prossimità – strutture di ascolto e primo contatto gestite dai servizi per la salute mentale attraverso le associazioni di volontariato ed il privato sociale, adeguatamente formati e coordinati – appare strategia utile a migliorare l'accessibilità del sistema assistenziale ed a ridurre i tempi di presa in carico. Tale strategia, tuttavia, va opportunamente implementata e valutata in differenti contesti territoriali.

Con lo svolgimento di programmi di ricerca volti all'individuazione di modelli e soluzioni organizzativo gestionali ci si attende la riconduzione "a sistema" delle modalità di affrontare tali patologie sia in termini di valutazione dell'efficacia che di valutazione dell'efficienza attraverso l'integrazione degli aspetti di ricerca biomedica e sanitaria.

PROGETTO STRATEGICO

SS 15 LE STRATEGIE PER IL CAMBIAMENTO E L'INNOVAZIONE

Strutturazione

Il progetto è articolato in 3 sottoprogetti , definiti in modo da coprire i possibili campi di ricerca connessi alle esigenze di innovazione che le Regioni hanno necessità di sviluppare per migliorare i rispettivi ambiti di programmazione e governo dei sistemi sanitari regionali.

Premessa

La emanazione del Bando avviene in coincidenza con l' approvazione del nuovo Piano Sanitario Nazionale.

Si è ritenuto utile riproporre, analogamente all'anno passato, un progetto strategico finalizzato attraverso tre approcci dimensionali a carattere generale (1. analisi del fabbisogno e della domanda; 2. l'ottimizzazione dei profili delle strutture produttive e delle modalità di erogazione dei servizi; 3. la programmazione in un contesto di federalismo) a supportare l'azione di programmazione e governo delle regioni nel loro impegno per l'attuazione dei grandi obiettivi strategici per il cambiamento, con riferimento a temi attuali e di grande importanza:

- Attuazione dell'accordo sui livelli essenziali ed appropriati di assistenza e riduzione delle liste di attesa
- La modellistica dei servizi di cura ed assistenza a domicilio e continuità assistenziale
- La garanzia ed il monitoraggio della qualità dell'assistenza sanitaria e delle tecnologie biomediche
- La realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e sanità anche in un contesto internazionale
- Il ridisegno della rete ospedaliera
- Il potenziamento dei Servizi di Urgenza ed Emergenza
- La promozione degli stili di vita salutari, la prevenzione e la comunicazione pubblica sulla salute

Codice **SS15.1. ANALISI DEL FABBISOGNO E DELLA DOMANDA**

Razionale

L'accordo del 8 agosto 2001 tra lo Stato e le Regioni ha rilanciato l'esigenza di dotare i sistemi regionali di strumenti in grado di analizzare i vari aspetti del bisogno sanitario e della domanda espressa e non espressa per adeguare il sistema regionale e locale di offerta in base a criteri di priorità e appropriatezza compatibili con le risorse a disposizione.

Obiettivi:

SS15.1.1 Sviluppo e sperimentazione e valutazione di modelli di previsione del fabbisogno sanitario in termini di prevenzione, cura e riabilitazione per bacino di utenza.

SS15.1.2 Messa a punto di metodologie per la determinazione del fabbisogno standard con riferimento a specifiche caratteristiche del bacino di utenza.

SS15.1.3 Valutazione di sistemi di rilevazioni epidemiologiche sulla base di dati anche di routine amministrativa.

SS15.1.4 Analisi econometriche sulle determinanti della spesa sanitaria e previsioni dei consumi sanitari suddivisi per fasce di età

SS15.1.5 Analisi econometriche sulle determinanti "non sanitarie" della spesa sanitaria pubblica, quali, ad esempio il livello di scolarità, il tipo di professione, il reddito ecc.

SS15.1.6 Messa a punto di regole condivise a livello interregionale per la rilevazione, la validazione e l'elaborazione di dati relativi alla analisi sistematica dell'andamento della spesa sanitaria.

Risultati attesi:

Il monitoraggio epidemiologico ella popolazione, del bisogno sanitario reale, relativo alle varie fascie di età, nonché della domanda espressa al fine di erogare prestazioni più appropriate, razionalizzando le risorse disponibili

SS15.2 OTTIMIZZAZIONE DELLE STRUTTURE PRODUTTIVE E DELLE MODALITA' DI EROGAZIONE DEI SERVIZI

Razionale

Il tema dell'efficienza, dell'ottimizzazione del rapporto costo benefici e del rapporto costo efficacia costituisce un obbligatorio punto di riferimento per ogni provvedimento di programmazione e governo dei sistemi sanitari regionali .

Obiettivi:

SS15.2.1 Analisi di Health Technology Assessment, finalizzate a sviluppare, sperimentare e valutare l'applicabilità, la sicurezza, l'efficacia, l'efficienza e l'impatto sulla qualità della vita di specifiche tecnologie sanitarie, quali, ad esempio, procedure diagnostiche, interventi terapeutici, modalità organizzative e di erogazione delle prestazioni.

SS15.2.2 Messa a punto e sperimentazione di criteri di determinazione dei costi di carattere sanitario nella residenzialità extra-ospedaliera.

SS15.2.3 Analisi costi-benefici e analisi costi-efficacia per la valutazione di tecnologie biomediche e sanitarie emergenti o di nuova introduzione.

SS15.2.4 Valutazione di modelli di coordinamento fra ospedali ad alta tecnologia, strutture ospedaliere di comunità e di riabilitazione e servizi territoriali.

SS15.2.5 Analisi delle modalità organizzative per le strutture di assistenza palliativa al fine di sviluppare un modello unificato che ne assicuri l'integrazione nella rete dei servizi territoriali.

SS15.2.6 Valutazione costi-benefici della appropriatezza del luogo di cura (domicilio vs. strutture riabilitative vs. ospedali per acuti ecc.)

SS15.2.7 Valutazioni della efficacia e della efficienza del trasferimento nella pratica assistenziale dei risultati della ricerca biomedica.

SS15.2.8 Valutazioni della efficacia e della efficienza del trasferimento nella pratica assistenziale degli strumenti della Information & Communication Technology.

SS15.2.9 Valutazioni della efficacia e della efficienza del trasferimento nella pratica assistenziale dei risultati degli strumenti della telemedicina.

SS15.2.10 Studi comparativi per il miglioramento dell'appropriatezza delle procedure, nelle tecnologie e nei processi assistenziali.

SS15.2.11 La qualità assistenziale erogata e percepita.

Risultati attesi:

Attraverso opportuni ed adeguati strumenti e indici di valutazione, si potrà rilevare l'efficacia la qualità delle prestazioni, la loro efficienza ed il loro adeguato rapporto costi/benefici a livello:

- ospedaliero
- extraospedaliero
- nell'ambito della AD

SS15.3 LA PROGRAMMAZIONE IN UN CONTESTO DI FEDERALISMO

Razionale

La modifica del titolo v della Costituzione attribuisce un significato nuovo alla programmazione regionale . La potestà regolamentare in materia sanitaria attribuita alle regioni potrà essere tanto più proficuamente esercitata se supportata da studi valutativi e rassegne periodicamente aggiornate sulle evidenza disponibili in letteratura in riferimento all'efficacia e all'efficienza dei diversi possibili approcci.

Obiettivi:

SS15.3.1 Valutazione dei sistemi di remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera ed ambulatoriale adottate a livello regionale e degli effetti ottenuti sugli esiti dell'assistenza erogata e sulla capacità di controllo della spesa da parte delle regioni e delle aziende acquirenti.

SS15.3.2 Messa a punto di un sistema di indicatori per valutare l'impatto dei servizi sanitari sulla salute e sui fattori di rischio.

SS15.3.3 Messa a punto di regole condivise a livello interregionale per la rilevazione, la validazione e l'elaborazione di dati relativi a specifiche attività assistenziali

SS15.3.4 Messa a punto di indicatori a livello interregionale per la misura dello stato di salute della popolazione.

SS15.3.5 Sviluppo e sperimentazione di modelli organizzativi interregionali per il coordinamento delle attività di educazione sanitaria, alimentari e di promozione della salute, con particolare riferimento al ruolo dei Comuni e ai Piani per la Salute.

SS15.3.6 Analisi a livello interregionale, mediante indicatori specificatamente studiati e condivisi, della omogeneità nella fornitura e nell'accesso a specifici servizi.

SS15.3.7 Messa a punto e validazione di modelli di codificazione dei pazienti che impediscano la duplicazione dei dati e garantiscano la privacy.

SS15.3.8 Valutazione di modelli di attività libero professionale intramuraria e dell'esercizio della libera professione con particolare riferimento ai problemi di rapporto fiduciario con il paziente, di liste di attesa, di discriminazione.

SS15.3.9 Analisi dei risultati delle politiche di comunicazione e delle procedure per la diffusione periodica di risultati, indicatori, informazioni corrette a pubblico, rapporti con i media, ecc.

SS15.3.10 **Valutazione di esperienze di modelli già sperimentati di collaborazione alla ricerca:** finanziamenti privati esperienze di "venture capital", rapporti con fondazioni, rapporti con associazioni di cittadini.

SS15.3.11 Analisi comparata tra sistemi sanitari regionali europei.

Risultati attesi:

- Studio, implementazione e sperimentazione e indicatori di efficacia, efficienza, appropriatezza delle prestazioni, in rapporto alle esigenze della popolazione.
- Sviluppo e sperimentazione di modelli organizzativi regionali per la diffusione e l'apprendimento di stili di vita finalizzati alla promozione della salute.
- Diffusione interregionale di esperienze gestionali finalizzate al miglio utilizzo delle strutture disponibili e del personale dedicato, anche attraverso attività di ricerca cofinanziate da privati

RIEPILOGO PROGETTI

BS1 – "PROMOZIONE DELLA SALUTE NEL CAMPO DELLE MALATTIE CARDIACHE E VASCOLARI"

BS1.1 Sottoprogetto 1: Prevenzione di malattie cardiovascolari mediante identificazione di genotipi e comportamenti a rischio.

BS1.1.1 Identificazione dei gruppi a rischio per sindrome coronarica acuta mediante l'utilizzo di marcatori genetici e genomici.

BS1.1.2 Identificazione di geni e di parametri della risposta immuno-infiammatoria come marcatori di malattia coronaria acuta.

BS1.1.3 Applicazione di nanotecnologie (proteomica/microarrays) per l'identificazione di nuovi indici di stabilità o instabilità di placca.

BS1.1.4 Ruolo dell'alterato equilibrio redox nell'ipertensione arteriosa e in altre patologie vascolari.

BS1.1.5 Identificazione dei gruppi a rischio per patologie occlusive dei vasi periferici con particolare riferimento allo sviluppo di indici che favoriscano una terapia individualizzata.

BS1.1.6 Identificazione di marcatori di predittività di rischio per malattia coronarica in base al genotipo dei pazienti.

BS1.1.7 Utilizzazione di modelli animali di infiammazione vascolare e malattie metaboliche da utilizzare per la sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici individualizzati.

BS1.1.8 Terapia cellulare delle malattie cardiovascolari: applicazione clinica in patologia umana; trasferibilità nel contesto del sistema sanitario nazionale: modelli animali.

BS1.2 Sottoprogetto 2: Sviluppo di trattamenti innovativi basati su nuove acquisizioni etiopatogenetiche

BS1.2.1 Protocolli clinici (su pazienti) e sperimentali (in modelli animali) di vasculogenesi terapeutica mediante utilizzo di precursori circolanti di cellule endoteliali.

BS1.2.2 Riduzione dell'insufficienza cardiaca congestizia post-infarto mediante inibizione del rimodellamento ventricolare: studi su pazienti e in modelli animali.

BS1.2.3 Identificazione dei gruppi a rischio per minore capacità vasculogenetica: studi di popolazione e modelli animali.

BS1.2.4 Creazione di sperimentali (animali e cellulari) di infiammazione vascolare e malattie metaboliche per identificare obiettivi terapeutici alternativi.

BS1.2.5 Identificazione di nuove strategie terapeutiche per la disfunzione endotelialie nel contesto della patologia cardiovascolare (ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, macroangiopatia diabetica, obesità).

BS1.2.6 Identificazione di nuove strategie terapeutiche per la sindrome metabolica mirate alla riduzione contestuale delle sue diverse componenti.

BS1.3 Sottoprogetto 3: Sviluppo di trattamenti innovativi per il recupero della funzione contrattile del miocardio scompensato o in via di scompenso.

BS1.3.1 Riduzione dell'insufficienza cardiaca congestizia post-infarto mediante inibizione del rimodellamento ventricolare: studi su pazienti e in modelli animali.
BS1.3.2 Identificazione di trattamenti (signalling) endocrini e farmacologici per il recupero di funzione contrattile nelle cardiomiopatie infiammatorie croniche e nelle cardiomiopatie dilatative.
BS1.3.3 Identificazione di varianti di scompenso cronico rispondenti a terapie per il recupero molecolare della funzione cardiomiocitaria.

BS1.4 Sottoprogetto 4: Nuovi strumenti biologici e bioingegneristici di intervento riparativo e Preventivo.

BS1.4.1 Identificazione di nuovi strumenti non invasivi o minimamente invasivi (cateteri) per la predizione di stabilità ed instabilità di placca.
BS1.4.2 Applicazione di nuovi materiali biologici e sintetici da utilizzare nella prevenzione della restenosi.
BS1.4.3 Valutazione in studi di intervento su popolazione dell'efficacia degli strumenti terapeutici di recente innovazione che riducono la restenosi post-rivascolarizzazione.
BS1.4.4 Applicazione di nanotecnologie (gene profiling; proteomica; metabolica) su campioni bioptici di ristesosi e su modelli animali per l'identificazione di marcatori di restenosi.

BS2 – "PREVENZIONE, DIAGNOSTICA PRECOCE E CONTROLLO DELLA MALATTIA NEOPLASTICA"

BS2.1 Sottoprogetto 1: Indicatori di rischio di insorgenza di tumore

BS2.1.1 Identificazione di marcatori e di determinanti del rischio neoplastico (endogeni, metabolici, ormonali, genetici ecc...).

BS2.1.2 Sviluppo di strategie e procedure diagnostiche propedeutiche alla prevenzione del rischio.

BS2.2 Sottoprogetto 2: Prevenzione primaria

BS2.2.1 Farmacoprevenzione ed altre strategie di modulazione del rischio in soggetti suscettibili di insorgenza della malattia neoplastica.

BS2.2.2 Modelli animali per lo studio delle strategie di prevenzione.

BS2.3 Sottoprogetto 3: Approcci biomolecolari e strumentali per la diagnosi precoce e non invasiva

BS2.3.1 Identificazione di biomarcatori tumorali (proteine, peptidi, acidi nucleici, ecc.) tessutali ed in fluidi biologici con tecnologie ad alta sensibilità e specificità.

BS2.3.2 Imaging molecolare dei tumori: sviluppo ed integrazione della diagnostica per immagine e strumentale. Applicazioni nella diagnosi precoce e nell'identificazione del comportamento tumorale (progressione, risposta alla terapia).

BS2.4 Sottoprogetto 4: Profili biomolecolari di prognosi e predittività dei tumori solidi e sistemici dell'età pediatrica ed adulta

BS2.4.1 Identificazione, mediante screening di espressione, di profili molecolari di predittività della risposta ai vari agenti terapeutici.

BS2.4.2 Identificazione, mediante screening di espressione, di profili molecolari che correlano con la prognosi.

BS2.5 Sottoprogetto 5: Malattia Minima Residua: applicazioni cliniche

BS2.5.1 Sviluppo ed applicazioni di tecnologie diagnostiche, strumentali e biomolecolari, per la valutazione ed il monitoraggio della malattia minima residua.

BS2.5.2 Strategie terapeutiche per Malattia Minima Residua.

BS2.6 Sottoprogetto 6: Identificazione di bersagli molecolari per il controllo del processo neoplastico

BS2.6.1 Identificazione di nuovi bersagli biomolecolari della cellula neoplastica e del microambiente tumorale per terapie innovative e valutazione della efficacia della loro regolazione anche in combinazione con agenti terapeutici convenzionali (ad es. chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale).

BS2.6.2 Sviluppo di farmaci e di strategie terapeutiche mirate su base biologica (farmacogenomica, terapia genica, differenziativa, immunologica e antinfiammatoria).

BS2.6.3 Modelli preclinici (animali e cellulari) per la validazione terapeutica delle strategie innovative.

BS2.6.4 Sviluppo di strategie terapeutiche in base alle conoscenze molecolari anche in combinazione con trattamenti sistemici convenzionali.

BS3 – "MALATTIE INFETTIVE "

BS3.1 Sottoprogetto 1: Patologie di origine microbica con particolare riferimento alle Patologie respiratorie emergenti e riemergenti

BS3.1.1. la messa a punto di rapide e quantitative metodologie diagnostiche laboratorio e cliniche, ad alto valore predittivo, con l'utilizzazione degli strumenti avanzati della post-genomica e con particolare riguardo alla rapida identificazione di nuove specie/cloni virulenti.

BS3.1.2 la comprensione, tramite studi di laboratorio e clinici, della patogenesi delle principali infezioni respiratorie, con particolare rilievo all'uso di appropriati modelli sperimentali.

BS3.1.3 la valutazione del ruolo effettivo come causa o con-causa di agenti virali e batterici in alcune rilevanti sindromi respiratorie come l'asma e la COPD.

BS3.1.4 la comprensione dei meccanismi di variazione antigenica, immunoevasione e molecular mimicry nelle virosi e nelle altre patologie respiratorie.

BS3.1.5 L'estensione ed i meccanismi dell'antibiotico-resistenza nei principali patogeni batterici respiratori.

BS3.1.6 La generazione di nuovi strumenti terapeutici e preventivi per i principali agenti d'infezione respiratoria, con particolare riguardo all'identificazione di potenziali antigeni vaccinali per gli agenti orfani di vaccino.

BS3.2 Sottoprogetto 2: Terapie Innovative e meccanismi di patogenesi

BS3.2.1 Studi integrati di patogenesi/immunità che specificamente e selettivamente siano diretti alla conoscenza dei meccanismi di immunoevasione/farmacoresistenza nonché dei meccanismi molecolari di interazione microrganismo-ospite.

BS3.2.2 Farmaci ad attività immunomodulatoria, d'origine anche microbica, che in particolare contrastino i meccanismi di immunoevasione da parte di agenti microbici.

BS3.2.3 Peptidi naturali e sintetici ad attività antimicrobica e loro ingegnerizzazione/formulazione per espletamento dell'attività.

BS3.2.4 Nuovi prodotti naturali (derivati da piante od animali).

BS3.2.5 Terapie umorali (anticorpi monoclonali, anticorpi umanizzati ed umani; single chains, domini anticorpali; citochine, antagonisti e recettori).

BS3.2.6 Terapie cellulari (linee e cloni linfocitari, cellule dendritiche)

BS3.2.7 Farmaci genomici/proteomici: identificazione ed uso di sequenze di DNA ed RNA ad attività specifica inibitoria di funzioni essenziali microbiche.

BS3.3. Sottoprogetto 3: Zoonosi

BS3.3.1. Studi di patogenesi, epidemiologia ed immunità delle zoonosi, in particolare di quelle "emergenti".

BS3.3.2 Tecniche diagnostiche innovative applicate alle zoonosi.

BS4 - "MECCANISMI DI DANNO NEURONALE E STRATEGIE DI PROTEZIONE E RIPARAZIONE DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE. STUDIO DEI MECCANISMI PATOGENETICI MEDIANTE BIOTECNOLOGIE INNOVATIVE"

BS4.1 Sottoprogetto 1: Fattori alla base della vulnerabilità neuronale selettiva

BS4.1.1 Modelli in vivo ed in vitro: sviluppo di modelli in vivo ed in vitro per lo studio delle proprietà molecolari e cellulari dei neuroni del sistema nervoso centrale.

BS4.1.2 Suscettibilità al danno neuronale: individuazione delle proprietà di membrana e sinaptiche coinvolte nella maggiore o minore suscettibilità al danno neuronale delle diverse popolazioni cellulari.

BS4.1.3 Geni di protezione o vulnerabilità neuronale: individuazione di geni, trascritti proteici e markers biochimici che conferiscono protezione o vulnerabilità neuronale.

BS4.1.4 Diagnosi precoce nella malattia neurodegenerativa: strumenti di diagnosi precoce del selettivo danno cognitivo e del comportamento secondario a compromissione di specifiche popolazioni neuronali nei pazienti con malattia neurodegenerativa.

BS4.2 Sottoprogetto 2: Studio sperimentale e clinico della morte neuronale nelle malattie Neurodegenerative.

BS4.2.1 Tecniche di laboratorio: sviluppo e perfezionamento di tecniche di laboratorio per lo studio della morte cellulare necrotica e apoptotica.

BS4.2.2 Fasi morte neuronale: approfondimento dello studio delle diverse fasi della morte neuronale necrotica ed apoptotica ed individuazione della loro potenziale reversibilità.

BS4.2.3 Molecole coinvolte: individuazione delle molecole coinvolte nel segnale di morte cellulare programmata.

BS4.2.4 Markers: individuazione di specifici e precoci markers neuroradiologici, neurofisiologici e neurocognitivi associati al danno neuronale nelle patologie neurodegenerative.

BS4.3 Sottoprogetto 3: Fisiopatologia e markers biochimici nelle malattie neurodegenerative

BS4.3.1 Modelli animali: sviluppo di modelli animali in vitro ed in vivo di patologie neurodegenerative umane.

BS4.3.2 Stress ossidativo, danno energetico e insulto eccitotossico: studi degli effetti dello stress ossidativo, del danno energetico e dell'insulto eccitotossico sui neuroni del sistema nervoso centrale;

BS4.3.3 Nuove tecniche di immagine: individuazione del potenziale delle nuove tecniche di immagine per lo studio dello stress ossidativo e delle alterazioni energetiche nelle malattie neurodegenerative.
BS4.3.4 Markers biochimici: individuazione di markers biochimici associati alle varie malattie Neurodegenerative.
BS4.3.5 Markers genetici: individuazione di markers genetici associati alle varie malattie neurodegenerative.

BS4.4 Sottoprogetto 4: Strategie terapeutiche nelle malattie neurodegenerative

BS4.4.1 Prevenzione morte neuronale: sviluppo e perfezionamento di interventi farmacologici atti a prevenire la morte neuronale.
BS4.4.2 Nuovi trial clinici con farmaci potenzialmente efficaci nelle malattie neurodegenerative.
BS4.4.3 Neurotrofine: ruolo delle neurotrofine nella prevenzione del danno neuronale.
BS4.4.4 Trapianti cellulari: nuove conoscenze sul potenziale terapeutico dei trapianti cellulari nelle malattie neurodegenerative.
BS4.4.5 Innovazioni terapeutiche: sviluppo di approcci terapeutici innovativi alle malattie neurodegenerative.

BS5 – "TRAPIANTI E PATOLOGIA D'ORGANO INVALIDANTE"

BS5 .1- Sottoprogetto 1: Obiettivi specifici generali

BS5.1.1 Ritardare la necessità del trapianto nelle patologie invalidanti: strategie di protezione preventiva e di riparazione del danno subletale nei tessuti che progrediscono verso l'insufficienza funzionale.

BS5.1.2 Espansione del pool di organi per il trapianto: procedure chirurgiche innovative per espandere il pool di organi per il trapianto di rene, di fegato, di polmone, di cuore e di pancreas, incluse le tecniche laparoscopiche per l'espianto da donatore vivente.

BS5.1.3 Danno da ischemia/riperfusione: la caratterizzazione dei meccanismi di danno da ischemia/riperfusione nel trapianto, la relazione tra danno d'organo e sopravvivenza del trapianto a lungo termine, e l'efficacia di interventi preventivi.

BS5.1.4 Controllo della risposta di rigetto: L'ottimizzazione della terapia anti-rigetto convenzionale mediante approcci di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenomica, e la definizione di nuovi interventi farmacologici in grado di interferire con i segnali di costimolazione, di attivazione delle molecole di adesione e delle molecole accessorie di stimolazione dell'apoptosi dei linfociti T.

BS5.1.5 Rigetto cronico: caratterizzazione dei fattori immunologici e non-immunologici responsabili della malattia cronica dell'organo trapiantato (rigetto cronico); definizione di test molecolari specifici e sensibili per individuare precocemente cellule e mediatori coinvolti nel rigetto cronico; messa a punto di strategie in grado di interferire con questi meccanismi.

BS5.1.6 Prevenzione del rigetto nel trapianto di midollo osseo: nuove strategie farmacologiche per la prevenzione del rigetto nel trapianto del midollo osseo; profilassi e trattamento della graft-versus-host disease (GVHD); trapianto di cellule staminali ematopoietiche native o geneticamente manipolate come alternativa al trapianto di midollo osseo.

BS5.1.7 Test predittivi di eccessiva immunosoppressione del paziente trapiantato: identificare riceventi a rischio di sviluppare infezioni e tumori in seguito al trapianto e nell'organo trapiantato. Infezioni opportunistiche nel paziente trapiantato; patogenesi delle infezioni opportunistiche nel paziente trapiantato mirati all'identificazione di nuovi bersagli molecolari e al disegno razionale di nuovi farmaci. Nuovi approcci molecolari alla diagnostica delle infezioni opportunistiche nel trapianto.

BS5.1.8 Tumori nel trapianto: il ruolo di specifici meccanismi molecolari e cellulari nella patogenesi dei tumori nel trapianto, diagnostica molecolare precoce; tecniche e protocolli di immunoterapia cellulare con impiego dei linfociti del donatore utilizzati in toto o geneticamente ingegnerizzati, per la terapia antivirale e per il trattamento della recidiva post-trapianto o le malattie linfoproliferative trapianto correlate.

BS5.2 – Sottoprogetto 2: Aspetti di biologia molecolare e bioingegneria dei trapianti.

BS5.2.1 Tolleranza al trapianto: definizione di strategie per indurre tolleranza al trapianto di organi e tessuti attraverso l'impiego di cellule staminali o cellule dendritiche native o geneticamente modificate, la caratterizzazione dei meccanismi e delle cellule coinvolte nel fenomeno tolleranza, e la stesura di protocolli di tolleranza clinicamente applicabili. Uso di micro-arrays nell'identificazione dei meccanismi umorali e cellulari di rigetto acuto e cronico, nella diagnostica avanzata e nell'identificazione di geni marcatori predittivi di rigetto.

BS5.2.2 Ingegnerizzazione dell'organo o del tessuto trapiantato: la terapia genica del trapianto mediante ingegnerizzazione dell'organo o del tessuto trapiantato con geni che codificano per proteine in grado di inibire in modo selettivo i linfociti T e le altre cellule citotossiche del ricevente.

BS5.2.3 Trapianto multiorgano e chirurgia innovativa: nuovi approcci al trapianto multiorgano e la chirurgia innovativa nel trapianto; ottimizzazione di strategie organizzative intra- e inter-aziendali per attività complesse.

BS5.2.4 Xenotrapianto: la definizione dei fattori vascolari, umorali e cellulari del rigetto iperacuto e acuto nello xenotrapianto; la caratterizzazione della compatibilità biologica e fisiologica e del rischio infettivo nello xenotrapianto.

BS5.2.5 Fegato bioartificiale: la tecnica del fegato bioartificiale, mediante metodologia controllata, come bridge al trapianto di fegato o per mantenere in vita il paziente in attesa di strategie alternative di riparazione cellulare (trapianto di epatociti).

BS5.2.6 Strategie di riparazione del danno cellulare subletale nell'organo rapiantato: modulazione delle vie di signaling per la riparazione molecolare e il recupero di funzione.

BS6 - "MALATTIE RARE"

BS6.1 Sottoprogetto 1: Diagnostica molecolare delle malattie rare

BS6.1.1 Sviluppo di metodologie per l'identificazione di 1) mutazioni patogenetiche in malattie monogeniche e poligeniche rare; 2) mutazioni polimorfiche che costituscono, di per se o in associazione con altri fattori genetici o ambientali, dei fattori di suscettibilita' (geni predisponenti o modificatori); 3) gruppi di polimorfismi (aplotipi) marcatori di un allele mutato o che nell'insieme danneggiano la funzione o l'espressione di una proteina. 4) polimorfismi non patogenetici ad elevata eterozigosita' da utilizzare come marcatori nelle analisi di esclusione allelica.

BS6.1.2 Ricerca e identificazione di mutazioni patogenetiche in nuovi geni predisponenti o modificatori del quadro clinico di una malattia.

BS6.1.3 Uso di nanotecnologia per la messa a punto di screening di mutazioni frequenti o di gruppi di mutazioni (in un singolo gene o in piu' geni) predisponenti o causa di una malattia.

BS6.1.4 Sviluppo di test diagnostici o prognostici applicabili a livello di diagnostica di laboratorio che rispondano a standard di qualita' e criteri di accreditamento di laboratori che eseguono test genetici.

BS6.1.5 Sviluppo di test diagnostici e prognostici e di valutazione della risposta al trattamento terapeutico mediante analisi dei profili di espressione degli mRNA con tecnologia microarray.

BS6.2 Sottoprogetto 2: Terapie geniche e cellulari

BS6.2.1 Sviluppo di strategie di terapia genica e cellulare specifiche per le singole malattie tenendo anche conto del tipo di mutazioni piu' frequente in ogni malattia per la terapia genica in particolare.

BS6.3 Sottoprogetto 3: Farmacogenomica e farmacogenetica

BS6.3.1 Identificazione di polimorfismi da utilizzare nella valutazione della risposta a trattamenti farmacologici o della scelta della strategia terapeutica idonea in malattie genetiche.

BS6.4 Sottoprogetto 4: Biotecnologie di piu' recente sviluppo (Es. nanotecnologie)

BS6.4.1 Ottimizzazione e validazione di biotecnologie innovative nel campo della gnomica e della proteomica da introdurre come supporto alla pratica clinica nella diagnostica, nella identificazione di nuovi marcatori biologici.

BS6.4.2 Applicazione delle biotecnologie nel campo della ricerca clinica e di base.

BS6.5 Sottoprogetto 5: Registri malattie rare

BS6.5.1 Fare una stima dell'incidenza delle malattie rare sul territorio nazionale.

BS6.5.2 Monitorare i percorsi diagnostici e terapeutici.

BS6.5.3 Rivalutare i criteri clinico-diagnostici sulla base delle informazioni raccolte mediante un apposito questionario.

BS7 "INVECCHIAMENTO CON SUCCESSO O CON MALATTIA"

BS7.1 Sottoprogetto 1: Meccanismi molecolari dell'invecchiamento.

BS7.1.1 Analisi dei meccanismi molecolari dell'invecchiamento cellulare con particolare attenzione ai marcatori biochimici implicati nelle modificazioni correlate all'invecchiamento cellulare: modificazioni indotte dalla lipoperossidazione e dalla glicosilazione spontanea o enzimatica delle proteine implicate nell'invecchiamento cellulare.
BS7.1.2 Studio delle alterazioni molecolari e funzionali di proteine e acidi nucleici conseguenti ai danni da invecchiamento in opportuni modelli cellulari e animali di senescenza con particolare rilievo alle alterazioni dell'espressione di geni associati a danni ossidativi.
BS7.1.3 Studio sull'invecchiamento e la morte programmata della cellula con particolare riguardo ai relativi meccanismi extracellulari e intracellulari di rimozione delle cellule invecchiate.
BS7.1.4 Studio di epidemiologia genetica sulla correlazione tra polimorfismi di geni candidati e longevità.

BS7.2 Sottoprogetto 2: Invecchiamento del sistema nervoso

BS7.2.1 Effetti dello stress ossidativo sull'invecchiamento neuronale.
BS7.2.2 Studi di alterazioni metaboliche in processi neurodegenerativi.
BS7.2.3 Fenomeni vascolari associati all'invecchiamento del sistema nervoso.
BS7.2.4 Strategie innovative nel trattamento di deficit sensoriali specifici.
BS7.2.5 Strategie innovative per il recupero da disabilità conseguente al danno neurologico.
BS7.2.6 Neuroplasticità ed invecchiamento.

BS7.3 Sottoprogetto 3: Sistema cardiovascolare

BS7.3.1 Studio dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nei processi di aterogenesi e di invecchiamento vascolare con particolare enfasi al ruolo dell'endotelio.
BS7.3.2 Studio epidemiologico sulla prevalenza ed incidenza delle modificazioni fisiopatologiche dell'invecchiamento dell'apparato cardiovascolare.
BS7.3.3 Studio dei determinanti delle alterazioni della pressione arteriosa nell'invecchiamento
BS7.3.4 Alterazioni della trombogenesi nei processi di senescenza.
BS7.3.5 Miocardiopatie dell'anziano.
BS7.3.6 Studio dei polimorfismi genetici dell'invecchiamento senza malattia del sistema cardiovascolare.
BS7.3.7 Effetto della dieta mediterranea e dello stile di vita sulla longevità cardiovascolare e dello tile di vita.

BS7.4 - Sottoprogetto 4: Sistema muscoloscheletrico

BS7.4.1 Valutare gli effetti di fattori di rischio alimentari sulla patogenesi comune di aterosclerosi e osteoporosi.
BS7.4.2 Condurre studi di intervento per la prevenzione comune di aterosclerosi e osteoporosi.
BS7.4.3 Istituire un sistema di sorveglianza sul rischio osteoporotico in Italia, in parallelo alla sorveglianza per il rischio cardiovascolare.

BS7.5 - Sottoprogetto 5: Sistema immunoendocrino

BS7.5.1 Studio dei meccanismi patogenetici del sistema endocrino-metabolico con particolare enfasi al diabete dell'età avanzata.
BS7.5.2 Studio del ruolo dei fattori di crescita e delle citochine nelle alterazioni metaboliche associati ai processi di senescenza.
BS7.5.3 Studio delle alterazioni di determinanti antigenici della superficie cellulare nell'invecchiamento.
BS7.5.4 Studio del ruolo dei fattori endocrini nella longevità umana.

BS8 – "ALIMENTAZIONE E MALATTIE DIGESTIVE E METABOLICHE"

BS8.1 Sottoprogetto 1: Rischio nutrizionale e malattie digestive

BS8.1.1 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sulla comparsa di steatosi epatica e nella sua evoluzione.
BS8.1.2 Identificazione e correzione delle alterazioni del regime alimentare coinvolte in altre patologie: reflusso gastro-esofageo, celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali.
BS8.1.3 Strategie di intervento atte a correggere i disordini alimentari attraverso un'educazione alimentare e/o somministrazione farmacologica.
BS8.1.4 Tumori del colon ed assunzione di fibre.
BS8.1.5 Caratterizzazione di polimorfismi a carico dei geni che codificano per enzimi epatici implicati nel metabolismo dell'etanolo.

BS8.2 - Sottoprogetto 2: Rischio nutrizionale e danno metabolico

BS8.2.1 Indagine epidemiologica sulla prevalenza dei disordini alimentari in rapporto alla presenza di sovrappeso, obesità ed alterazioni metaboliche.
BS8.2.2 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sulla comparsa ed evoluzione delle malattie metaboliche.
BS8.2.3 Messa a punto di indicatori e protocolli diagnostici per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente affetto da malattie metaboliche.
BS8.2.4 Condurre studi di intervento di popolazione per la riduzione del rischio nutrizionale

BS8.3 - Sottoprogetto 3: Rischio nutrizionale e malattia cerebrovascolare

BS8.3.1 Valutazione degli effetti di specifici nutrienti sui fattori di rischio per le malattie cerebrovascolari.
BS8.3.2 Rischio nutrizionale nel paziente affetto da ictus e da demenza.
BS8.3.3 Messa a punto di indicatori e protocolli diagnostici per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente affetto da ictus e da demenza.
BS8.3.4 Fabbisogni di energia e nutrienti nella riabilitazione.

BS8.4 – Sottoprogetto 4: Sicurezza alimentare con riferimento all' epidemiologia e diagnostica molecolare.

BS8.4.1 Sviluppo di sistemi di rintracciabilità specifici e generici, che utilizzino preferibilmente traccianti naturali ("natural tracers"), presenti negli alimenti mediante l'utilizzo di metodi analitici.
BS8.4.2 Sviluppo di strategie di intervento atte a monitorare la presenza di sostanze xenobiotiche nelle produzioni primarie mediante l'utilizzo di tecniche avanzate.

BS8.4.3 Riduzione della diffusione di nuovi patogeni emergenti di origine alimentare mediante l'esame e la comprensione dei fattori che ne favoriscono la comparsa e la sopravvivenza nella filiera alimentare.
BS8.4.4 Promozione di programmi di formazione e di trasferimento tecnologici agli organismi di controllo, ai produttori ed ai consumatori.
BS8.4.5 Valutare la distribuzione dei polimorfismi genetici rilevanti alla regolazione metabolica
BS8.4.6 Valutare la variabilità della risposta metabolica a diversi nutrienti (lipidi, carboidrati, molecole bioattive) con tecniche di genomica e proteomica.
BS8.4.7 Indicare diversi scenari di distribuzione del rischio metabolico in risposta ai profili alimentari, sulla base delle caratteristiche genetiche della popolazione italiana.

BS8.5 - Sottoprogetto 5: Stili alimentari ed alterazioni vitamino-dipendenti

BS8.5.1 Sviluppare sistemi di rilevamento e indici capaci di fornire informazioni sulla qualità della dieta, in riferimento al contenuto in vitamine e molecole bioattive.
BS8.5.2 Identificare marcatori biomolecolari per la valutazione delle carenze vitaminiche.
BS8.5.3 Valutare il fabbisogno di vitamine e molecole bioattive in diversi gruppi di popolazione (in relazione all'età, allo stato fisiologico, ai diversi stili di vita).
BS8.5.4 Ottenere informazioni sulla distribuzione delle carenze vitaminiche in diversi gruppi di popolazione.
BS8.5.5 Ottenere informazioni sulle molecole bioattive dotate di attività antiossidante ed endocrino-modulatrice.
BS8.5.6 Disegnare strategie nutrizionali tese a ridurre l'incidenza di deficit vitaminici.

BS9 – "TECNOLOGIE INNOVATIVE (CHIRURGICHE, RADIOLOGICHE, ORTOPEDICHE, INFORMATICHE-GESTIONALI)"

BS9.1 Sottoprogetto 1: Qualità, appropriatezza e sicurezza delle tecnologie

BS9.1.1 Indicatori di qualità : identificazione di una serie di indicatori, idonei a misurare l'efficienza e la qualità di particolari apparecchiature o dispositivi medici a rischio di errore clinico.

BS9.1.2 Sviluppare protocolli e strategie diagnostiche e terapeutiche la cui ricaduta sia dimostrata su di un campione significativo di casi tali da rappresentare un riferimento utile per predisporre linee guida e modelli di remunerazione per le prestazioni.

BS9.1.3 Sviluppare schemi di certificazione delle strutture in grado di erogare prestazioni con tecnologie innovative al fine di garantire il paziente in termini di sicurezza e affidabilità nella erogazione di servizi diagnostici e terapeutici, nonché predisporre i necessari schemi organizzativi.

BS9.1.4 Identificazione di modalità innovative di formazione del personale medico e tecnico deputato all'uso di tecnologie di particolare rilievo.

BS9.1.5 Valutazione dell'impatto organizzativo e gestionale dell'utilizzo delle tecnologie innovative.

BS9.2 Sottoprogetto 2 : Collegamento tra centri di eccellenza, reti di emergenza e territorio: le tecnologie dell'informazione e comunicazione come strumento di integrazione.

BS9.2.1 Sviluppare protocolli di valutazione basati sull'impiego di reti telematiche nello screening territoriale mirato a diagnosi, cura e prevenzione.

BS9.2.2 Favorire la creazione di reti per la trasmissione telematica di dati e immagini sanitarie come presupposto per la integrazione di competenze su scala nazionale.

BS9.2.3 Identificare una serie di indicatori idonei a misurare elementi della qualità delle immagini utilizzate nella pratica clinica.

BS9.2.4 Costituzione di una rete telematica multimediale che colleghi medici esperti in particolari patologie/trattamenti terapeutici allo scopo di indirizzare i pazienti versi i Centri di Eccellenza italiani o stranieri più appropriati.

BS9.3 Sottoprogetto 3: Valutazione di tecnologie sanitarie

BS9.3.1 Sviluppare criteri per l'introduzione di tecnologie nella pratica clinica, soprattutto in relazione al trasferimento ricerca-innovazione-assistenza

BS9.3.2 Sperimentazione di modelli atti a valorizzare la analisi costo-efficacia di una determinata tecnologia biomedica

BS9.3.3 Creare un sistema di indicatori per valutare le tecnologie e comparare l'efficacia clinica di procedure diagnostico-terapeutiche

BS9.3.4 Valutare la fattibilità di una rete nazionale per studi di technology assessment

BS9.3.5 Creare protocolli per la valutazione clinica di tecnologie sanitarie, in modo da uniformare tali studi

BS9.3.6 Valutazione del miglioramento del rapporto costo/beneficio ottenibile nella pratica clinica mediante la chirurgia robotica e le sale operatorie multimediali.

BS10 – " MODELLI ANIMALI DI MALATTIA"

BS 10.1 SOTTOPROGETTO 1: BENESSERE ANIMALE E MODELLI ALTERNATIVI ALL'UTILIZZO DI ANIMALI DI LABORATORIO

BS10.1.1 Studi di farmacodinamica di xenobiotici su modelli in vitro preparati con organi o tessuti di animali da reddito macellati.

BS10.1.2 Metodi in vitro per lo studio preliminare del pathway cinetico di xenobiotici su colture cellulari.

BS10.1.3 Modelli in vitro per lo sviluppo e controllo di prodotti immunologici per uso umano e veterinario.

BS10.1.4 Metodi in vitro per lo studio di sostanze chimiche relativamente alla tossicità acuta e della riproduzione.

BS10.2 SOTTOPROGETTO 2: MODELLI ANIMALI PER LO STUDIO DI MALATTIE INFETTIVE DELL'UOMO

BS10.2.1 Modelli animali per lo studio delle infezioni erpetiche.

BS10.2.2 Modelli animali per lo studio delle infezioni da coronavirus.

BS10.2.3 Modelli animali per lo studio delle infezioni da retrovirus.

BS10.2.4 Modelli animali e patologie autoimmuni.

BS11 - "PATOLOGIE AMBIENTALI E MALATTIE DEL LAVORO CON SPECIALE RIFERIMENTO A QUELLE INALATORIE, DA CONTATTO E A RISCHIO ONCOGENO; MALATTIE ALLERGICHE O DA IPERSENSIBILITÀ (SPECIALMENTE DEGLI APPARATI RESPIRATORIO, DIGERENTE E CUTANEO); MALATTIE AUTOIMMUNI"

BS11.1 Sottoprogetto 1: Cancerogenesi professionale

BS11.1.1 Studi epidemiologici per la definizione delle matrici mansione – esposizione.

BS11.1.2 Definizione dell'esposizione anche attraverso la realizzazione e l'applicazione di metodiche avanzate di monitoraggio biologico e ambientale.

BS11.1.3 Valutazione della genotossicità dei composti.

BS11.1.4 Ricerca di indicatori di dose e di effetto precoce e reversibile e valutazione della loro validità e predittività con particolare riferimento ai soggetti a rischio di sviluppo di tumore polmonare.

BS11.1.5 Valutazione del contributo del polimorfismo genetico di enzimi coinvolti nel metabolismo dei cancerogeni alla variabilità interindividuale.

BS11.1.6 Stima delle relazioni tra dose e risposta.

BS11.1.7 Sorveglianza sanitaria degli ex-esposti.

BS11.2 Sottoprogetto 2: Allergopatie professionali

BS11.2.1 Caratterizzazione degli agenti chimici (in particolar modo gli emergenti) e biologici di interesse allergologico professionale.

BS11.2.2 Valutazione dell'impatto sulla popolazione lavorativa esposta attraverso lo studio delle caratteristiche dell'esposizione e l'incidenza delle allergopatie respiratorie e cutanee.

BS11.2.3 Studio degli aspetti diagnostici e dei meccanismi patogenetici mediante studi in vivo e in vitro.

BS11.2.4 Valutazione delle condizioni di aumentata suscettibilità individuale alle sostanze allergizzanti.

BS11.2.5 Individuazione delle caratteristiche di protezione ambientali ed individuali graduate in base al "rischio allergologico".

BS11.2.6 Identificazione di strategie di prevenzione per la riduzione del rischio (programmi di controllo ambientale, sorveglianza sanitaria, formazione), follow – up e valutazione dei costi sanitari.

BS11.2.7 Strategie e valutazione di efficacia della riabilitazione respiratoria.

BS11.3 Sottoprogetto 3: Disturbi e patologie muscolo-scheletriche dell'arto superiore correlati con il lavoro

BS11.3.1 Sviluppo e validazione di protocolli per la valutazione del rischio.

BS11.3.2 Standard condivisi per la valutazione delle condizioni di salute dei lavoratori e sviluppo dei protocolli diagnostici.

BS11.3.3 Identificazione (clusters familiari) di condizioni genetiche predisponenti al danno muscolare (miopatie asintomatiche) nel corso dell'attività lavorativa.

BS11.3.4 Modelli di analisi integrata dei fattori eziologici e dei meccanismi fisiopatologici.

BS11.3.5 Interazioni tra i singoli fattori di rischio specifici, le relazioni dose-risposta e contributo di cofattori.

BS11.3.6 Studio delle ripercussioni del lavoro muscolare ripetitivo nei soggetti con miopatie degenerative subcliniche o paucisintomatiche (es. distrofie dei cingoli, distrofia facio-scapolo-omerale, Distrofia di Becker, ecc.). Strategie di protezione lavorativa.

BS11.3.7 Individuazione di elementi oggettivi clinici o strumentali per la diagnosi medico-legale.

BS11.3.8 Strategie di reinserimento lavorativo e sociale.

BS11.4 Sottoprogetto 4: Patologie ambientali: qualità dell'aria e rumore

BS11.4.1 Individuazione degli elementi di tipo chimico-analitico e fisico (meteo-climatico) utili per la valutazione della qualità dell'aria.

BS11.4.2 Individuazione di elementi utili alla valutazione dell'esposizione all'inquinamento "outdoor" e "indoor" della popolazione, mediante monitoraggio biologico e studi in vitro sugli effetti delle sostanze rilevate.

BS11.4.3 Definizione e sperimentazione di modelli predittivi/descrittivi per l'utilizzo della matrice di indicatori su più larga scala.

BS11.4.4 Validazione di indici precoci di alterazione funzionale basati sulla registrazione e l'analisi delle emissioni otoacustiche su popolazioni di soggetti esposti.

BS11.4.5 Individuazione e sperimentazione di sistemi innovativi di controllo del rumore, con particolare riferimento ai metodi di controllo attivo del rumore (ANC).

BS11.5 – Sottoprogetto 5: Patologia autoimmune. Invecchiamento.

BS11.5.1 Risposta infiammatoria, network citochinico ed effettori di morte cellulare nelle patologie infiammatorie.

BS11.5.2 Ruolo dell'autoimmunità nell'invecchiamento e nella degenerazione del muscolo scheletrico. Aspetti cellulari e molecolari.

BS11.5.3 Aspetti dell'alterata regolazione tra le popolazioni linfocitarie nella sclerosi multipla. Ruolo delle citochine. Genesi e controllo dei cloni autoreattivi.

BS11.5.4 Ruolo dei meccanismi dell'immunità innata nella genesi dell'autoimmunità. Fattori ambientali (riconosciuti dai recettori Toll-like e simili) e ruolo dell'evoluzione della risposta protettiva o dannosa.

BS12 - "MALATTIE PSICHIATRICHE NELL'ADULTO E NEL BAMBINO"

BS12.1 Sottoprogetto: "Schizofrenia: basi biologiche, ottimizzazione della diagnosi e del trattamento"

BS12.1.1 Miglioramento e standardizzazione dell'approccio diagnostico. Identificazione di criteri e strumenti diagnostici innovativi sia strumentali che assistenziali, caratterizzazione di endofenotipi clinici, neuropsicologici, neurofisiologici e di neuroimaging funzionale e strutturale.

BS12.1.2 Basi eziopatogenetiche. Identificazione dei meccanismi patogenetici attraverso studi biochimici, genetici, neurofisiologici e di neuroimaging. Studi in modelli animali. Identificazione di geni di suscettibilità in famiglie nucleari e multigenerazionali.

BS12.1.3 Ottimizzazione del trattamento, Farmacogenetica degli antipsicotici ed identificazione di nuovi target farmacologici attraverso studi di farmacogenomica e proteomica in tessuti periferici ed autoptici di pazienti ed in modelli animali. Identificazione precoce dei «responders e non responders». Trattamenti non-farmacologici ed Evidence Based Medicin.

BS12.1.4 Riabilitazione psichiatrica. Qualità della vita e nuovi percorsi riabilitativi da condurre in strutture integrate di diagnosi cura e riabilitazione. Messa a punto di strumenti di valutazione dell'outcome. Modelli innovativi di psicoeducazione e riabilitazione.

BS12.1.5 Formazione degli Operatori e dei Caregivers. Messa a punto di strumenti formativi per un'ottimale gestione delle risorse terapeutico-riabilitative, per l'assistenza domiciliare e per evitare il burn-out.

BS12.1.6 Prevenzione. Studio di fattori di rischio biologici, ambientali neuropsicologici, educativi, sociologici. Analisi epidemiologiche di comunità ad alto rischio.

BS12.1.7 Lotta allo «Stigma». Sviluppo di metodi di informazione alla popolazione generale ed a categorie di particolare rilievo (insegnanti, imprenditori, operatori dell'informazione, etc.) per combattere lo stigma e favorire il reinserimento sociale e lavorativo.

BS12.2 Sottoprogetto 2: Autismo Infantile: basi biologiche, eziopatogenesi, diagnosi precoce, trattamento e riabilitazione

BS12.2.1 Miglioramento e standardizzazione dell'approccio diagnostico. Implementazione della diagnosi clinica. Caratterizzazione di endofenotipi clinici, neuropsicologici e di funzionamento sociale. Identificazione di indici prognostici tramite lo sviluppo di strumenti innovativi posti a complemento con interviste strutturate e scale psicopatologiche per la valutazione clinica, attualmente in uso. Sviluppo di tecniche per il precoce inquadramento dei soggetti nella categoria high o low-functioning.

BS12.2.2 Studio di possibili marker biologici dell'autismo. Identificazione di markers biochimici e molecolari e del loro ruolo nei meccanismi eziopatogentici. Identificazione di geni di suscettibilità attraverso studi di "linkage" e analisi di geni candidati (sistemi neurotrasmettitoriali, proteine neuroregolatrici e fattori neurotrofici). Identificazione di nuovi targets terapeutici. Caratterizzazione di endofenotipi neurofisiologici e di neuroimaging. Studi in modelli animali.

BS12.2.3 Imaging Funzionale. Sviluppo di metodi di neuroimaging funzionale da correlare anche con i dati genetici per indagare i «patterns» neuromorfologici e genotipici dei soggetti portatori di autismo. Studi con risonanza magnetica strutturale e funzionale e con tecniche neurofisiologiche per correlare l'organizzazione morfo-funzionale con le capacità di mentalizzazione e le abilità sociali dei soggetti con autismo ed, inoltre, per esplorarne lo sviluppo cerebrale nel tempo.

BS12.2.4 Ottimizzazione della terapia. Valutazione dell'efficacia farmacologica di antipsicotici ed antidepressivi nell'autismo. Studi di farmacogenetica. Identificazione di markers molecolari predittivi della risposta. Studi in modelli animali. Analisi di trattamenti non farmacologici.

BS12.2.5 Riabilitazione. Sviluppo di interventi riabilitativi innovativi e mirati a sostenere e migliorare le capacità cognitive e sociali dei soggetti, orientati per sottogruppi di pazienti, in base all'età (bambini ed adulti), livello intellettivo (presenza o meno di ritardo mentale) e funzionalità (high or low-functioning). Sviluppo di strumenti per la valutazione dell'outcome.

BS12.2.6 Formazione degli Operatori e dei Caregivers. Messa a punto di strumenti formativi per un'ottimale gestione delle risorse terapeutico-riabilitative e per evitare il burn-out.

BS12.2.7 Lotta allo stigma. Sviluppo di metodi di informazione alla popolazione generale ed a categorie di particolare rilievo (insegnanti, genitori, educatori, operatori dell'informazione etc.) per combattere lo stigma e favorire il reinserimento sociale e scolastico.

BS12.3 Sottoprogetto 3: <u>Comorbidità psichiatrica in pazienti con patologie medico-Chirurgiche</u>

BS12.3.1 Miglioramento e standardizzazione dell'approccio diagnostico. Identificazione ed applicazione di strumenti di screening e di criteri diagnostici innovativi applicabili nei diversi contesti assistenziali.

BS12.3.2 Valutazione epidemiologica della prevalenza ed incidenza delle manifestazioni psicopatologiche associate alle patologie medico-chirurgiche. Identificazione dei fattori di rischio e dei fattori protettivi. Prevenzione secondaria dei comportamenti autolesivi e/o suicidari.

BS12.3.3 Ottimizzazione del trattamento e valutazione prognostica a breve, medio e lungo termine. Identificazione dei fattori predittivi di risposta a trattamenti farmacologici e non-farmacologici.

BS12.3.4 Valutazione dei percorsi integrati di assistenza medico-psichiatrica per patologie croniche. Valutazione delle procedure di dimissione protetta e degli interventi di assistenza domiciliare. Aspetti psichiatrici delle patologie ad esito infausto.

BS12.3.5 Formazione degli operatori sanitari e dei caregivers. Definizione e messa a punto di moduli formativi per l'identificazione e la gestione ottimale della comorbidità psichiatrica associata a patologie medico-chirurgiche.

BS12.3.6 Attività di informazione in gruppi di particolare rilievo per contrastare il pregiudizio associato alla presenza di comorbidità psichiatrica.

BS12.4 Sottoprogetto 4: <u>Identificazione precoce e presa in carico del disagio psichico nella popolazione generale</u>

BS12.4.1 Valutazione del miglioramento dell'accessibilità dei servizi per la salute mentale e della tempestività delle risposte assistenziali erogate, successivamente all'attivazione di servizi di prossimità. Valutazione dell'efficacia di strategie di intervento precoce per la riduzione del tempo intercorrente tra l'esordio della patologia psichica e la presa in carico.

BS12.4.2 Identificazione ed applicazione di strumenti diagnostici e di screening applicabili nella popolazione generale.

BS12.4.3 Valutazione dell'impatto dei fattori sociali e degli eventi stressanti su esordio, espressività, decorso ed esito del disagio psichico nella popolazione generale.

BS12.4.4 Ottimizzazione dell'organizzazione dei percorsi assistenziali volti a garantire certezza di presa in carico e di continuità terapeutica condivisa dei problemi di salute mentale del paziente, qualunque sia il punto di contatto col sistema sanitario. Valutazione di modelli di integrazione funzionale dei servizi di salute mentale, tossicodipendenze, materno-infantile, anziani, medicina generale per migliorare accessibilità e presa in carico dei pazienti con disturbi psichatrici.

BS12.4.5 Formazione degli operatori socio-sanitari, del volontariato e del privato sociale all'ascolto ed all'invio. Definizione e messa a punto di moduli formativi per l'identificazione e la gestione ottimale del disagio psichico.

BS12.4.6 Attività di informazione nella popolazione generale ed in gruppi di particolare rilievo per contrastare il pregiudizio associato alla presenza di disagio psichico.

BS12.5 Sottoprogetto 5: Lo sviluppo dell'affettività nell'infanzia: gli indicatori di rischio ed il ruolo della rete dei servizi territoriali nella salute mentale

BS12.5.1 Individuare una serie di strumenti per permettere agli insegnanti una precoce identificazione e definizione dei principali indicatori psicoaffettivi di rischio nella realtà di competenza.

BS12.5.2 Validare degli strumenti utili alla rilevazione di tali indicatori di rischio in soggetti di età scolare. In particolare, si farà riferimento all'esperienza relativa alla validazione di test per l'individuazione precoce del rischio psicosociale nell'età evolutiva (D'Alessio ed altri, 1996) (Simonelli, 2002).

BS12.5.3 Sperimentare tecniche di empowerment, potenziamento dell'identità e del sé come variabili dello sviluppo affettivo.

BS12.5.4 Riconoscere eventuali disturbi di attaccamento, degli stili educativi a rischio e dei modelli di riferimento inadeguati.

SS13 -"INDICATORI DI QUALITÀ DELL'ASSISTENZA NEI DIVERSI ASPETTI DI EFFICACIA, EFFICIENZA E APPROPRIATEZZA (CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI SERVIZI TERRITORIALI) E ANALISI DI APPROPRIATEZZA DELLE PRESCRIZIONI DIAGNOSTICHE E FARMACEUTICHE, ANCHE ATTRAVERSO L'UTILIZZO DEL BENCH-MARKING".

SS13.1 - Sottoprogetto 1: Indicatori di qualità dell'assistenza (con particolare riferimento ai servizi territoriali)

SS13.1.1 Indicatori di qualità: identificazione di una serie di indicatori, idonei a misurare elementi della qualità dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria, in rapporto soprattutto ad efficacia, appropriatezza, continuità, integrazione, con particolare riferimento alle attività e servizi svolti nel territorio tenendo conto dell'approccio valutativo multidimensionale del bisogno.

SS13.1.2 Sperimentazione di modelli atti a valorizzare l'efficacia, l'appropriatezza, la continuità e l'integrazione delle cure territoriali.

SS13.1.3 Validazione dei dati: definire le modalità di validazione dei dati, anche al fine di garantire la qualità dei dati e la comparabilità tra soggetti diversi, anche per favorire il bench-marking.

SS13.1.4 Verifica della funzione di filtro che la medicina di base dovrebbe svolgere verso l'area specialistica.

SS13.2 - Sottoprogetto 2: Appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche

SS13.2.1 Costruire sistemi di analisi e monitoraggio dei dati in grado di verificare l'appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche, fornire informazioni sull'utilizzo dei farmaci per singola patologia e in gruppi omogenei di popolazione, fornire informazioni sui profili di spesa.

SS13.2.2 Verificare l'impatto dell'introduzione di nuovi farmaci sotto il profilo dei risultati in termini sia di uso di risorse (variazioni dei costi, riduzione delle ospedalizzazioni ecc.) sia di sostituzioni improprie (sostituzioni immotivate di molecole efficaci).

SS13.2.3 Mettere in risalto, sulla base della recente letteratura scientifica, le evidenze e controversie esistenti su alcuni approcci terapeutici nelle patologie ad elevato costo e impatto sociale.

SS13.3 - Sottoprogetto 3: Appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche

SS13.3.1 Costruire sistemi di analisi dei dati in grado di verificare l'appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche, fornire informazioni sui profili di utilizzo per singola patologia e per gruppi omogenei di popolazione.

SS13.3.2 Verificare l'impiego delle indagini diagnostiche, sotto il profilo dei risultati sia in termini di uso di risorse, sia in termini di efficacia nel determinare i conseguenti approcci alle diverse patologie, considerando le evidenze e le controversie esistenti sulla utilità clinica di alcune procedure diagnostiche.

SS13.3.3 Costruire modelli di supporto per le scelte decisionali di livello regionale e locale circa la organizzazione dell'offerta in relazione alla domanda prestazionale, almeno per la diagnostica ad elevato costo.

SS14 - "SVILUPPO DEL RUOLO DI GOVERNO E DI VALUTAZIONE DEI PERCORSI CLINICO ASSISTENZIALI, DI MODELLI GESTIONALI INERENTI LE PRINCIPALI PATOLOGIE"

SS14.1 Sottoprogetto 1: Promozione della salute nel campo delle malattie cardiache e vascolari.

SS14.2 Sottoprogetto 2: Prevenzione, diagnostica precoce e controllo della malattia neoplastica.

SS14.3 Sottoprogetto 3: Malattie infettive.

SS14.4 Sottoprogetto 4: Prevenzione, diagnosi e cura delle patologie neurodegenerative e neurologiche.

SS14.5 Sottoprogetto 5: Modelli di sperimentazione gestinale dei dipartimenti di trapianto e progetti di incentivazione alla donazione.

SS14.6 Sottoprogetto 6: Prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare.

SS14.7 Sottoprogetto 7: Sviluppo di modelli di integrazione socio sanitaria e di soluzioni normo giuridiche ed economiche di adeguata risposta alla lungoassistenza.

SS14.8 Sottoprogetto 8: Sviluppo di modelli gestionali per prevenire malattie digestive e metaboliche e promuovere corretti stili di educazione alimentare.

SS14.9 Sottoprogetto 9: Valutazione costi/benefici sull'impiego di nuove tecnologie.

SS14.10 Sottoprogetto 10: Patologie ambientali e malattie del lavoro, prevenzione, diagnosi e cura delle malattie allergiche o da ipersensibilità, malattie autoimmuni, individuazione dei determinanti di rischio.

SS14.11 Sottoprogetto 11: Prevenzione, diagnosi e cure delle malattie psichiatriche nell'adulto e nel bambino.

SS15 - "LE STRATEGIE PER IL CAMBIAMENTO E L'INNOVAZIONE".

SS15.1 Sottoprogetto 1: Analisi del fabbisogno e della domanda.

SS15.2 Sottoprogetto 2: Ottimizzazione delle strutture produttive e delle modalità di erogazione dei servizi.

SS15.3 Sottoprogetto 3: La programmazione in un contesto di federalismo.

Allegato 2

Modulistica

ALLEGATO 2A - MODULISTICA

Istituzione Proponente: ______________________________

Progetto strategico ______________________________

Riferimenti del bando

Progetto: [ ]

Tematiche/sottoprogetti:

Titolo del progetto: ______________________________

Responsabile Scientifico di Progetto: ______________________________
Qualifica ed Istituzione: ______________________________

Unità operative

STRUTTURA	ISTITUZIONE	RESPONSABILE

Pubblicazioni del Responsabile Scientifico di Progetto
(Le 10 pubblicazioni più rappresentative degli ultimi 5 anni)

____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____
____

Risultati attesi e trasferimento al Servizio Sanitario Nazionale

Risultati attesi

____
____
____
____
____
____
____
____

Trasferibilità

____
____
____
____
____
____
____
____

Richieste finanziarie ed eventuali cofinanziamenti (espressi in Euro)

	Costo totale	Cofinanziato	Richiesto al Ministero
1. Personale			
2. Funzionamento			
3. Apparecchiature			
Totale			

Eventuali Cofinanzionamenti: : ____________________ (Euro)

Altri: ____________ : ____________________ (Euro)

____________ : ____________________ (Euro)

____________ : ____________________ (Euro)

Durata (in mesi, massimo 24):

ALLEGATO 2B- MODULISTICA

MODULO 1 - Dati generali del programma

DESTINATARIO ISTITUZIONALE (DI) PROPONENTE: ______________________________

____

AREA PRESCELTA: [ ]

B INDIRIZZO BIOMEDICO **BS** PROGETTI DI AREA BIOMEDICA STRATEGICI

S SERVIZI SANITARI **SS** PROGETTI DI AREA SERVIZI SANITARI STRATEGICI

CODICE PROGETTO: [ ]

TEMATICHE/SOTTOPROGETTI:

TRE PAROLE CHIAVE: ______________

____

____

TITOLO DEL PROGETTO (max 90 caratteri):

____

____

OBIETTIVO FINALE DEL PROGETTO (in sintesi, max 5 righe):

____

____

____

____

____

____

COSTO COMPLESSIVO DEL PROGETTO : ______________________ (Euro)

FINANZIAMENTO RICHIESTO AL MINISTERO : ______________________ (Euro)

EVENTUALI COFINANZIAMENTI: : ______________________ (Euro)

______________ : ______________________ (Euro)

______________ : ______________________ (Euro)

______________ : ______________________ (Euro)

DURATA (in mesi. massimo 24) : _____

RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO: nominativo: ________________________

struttura di appartenenza : ________________ funzione: ________________________

indirizzo : ____

N. tel:________________ N. fax:________________

indirizzo E-mail : ________________________

RESPONSABILE AMMINISTRATIVO DEL PROGETTO (SOLO PER LE REGIONI, LE PROVINCE AUTONOME E L'AGENZIA DEI SERVIZI SANITARI REGIONALI):

nominativo:________________________________

struttura di appartenenza : ________________ funzione : ________________________

indirizzo : ____

N. tel:________________ N. fax:________________

indirizzo E-mail : ________________________

ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE: istituzione di appartenenza e nominativo del rappresentante legale (eventualmente aggiungere un allegato)

____

____

____

____

____

____

____

OUTPUT DEL PROGRAMMA (max 1 pagina)

(DESCRIZIONE DEGLI ELEMENTI OGGETTIVI CHE IL PROGRAMMA METTE A DISPOSIZIONE NEL CORSO DEL SUO AVANZAMENTO, CON L'INDICAZIONE DEI TEMPI PREVISTI PER LA PRESENTAZIONE)

esempi di output: *DOCUMENTI METODOLOGICI; PRODOTTI.*

Esempi di eventi: CORSI DI FORMAZIONE, VISITE INTERNAZIONALI, ATTIVAZIONE DI SERVIZI/STRUTTURE.

CRONOGRAMMA DEL PROGRAMMA (max 1 pagina)

(OBBLIGATORIO SOLO PER REGIONI, PROVINCE AUTONOME ED AGENZIA PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI; FACOLTATIVO PER GLI ALTRI DI)

COSTI DI COORDINAMENTO DEL PROGRAMMA

Voci di costo e breve descrizione	**Totale** (Euro)	**di cui a carico dei fondi ministeriali** (Euro)
1. Personale dipendente	______	**NULLA**
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio	______	______
3. Attrezzature e Tecnologie	______	______
4. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.	______	______
5. Spese generali delle strutture coinvolte	______	______
TOTALE	______	______

COMPOSIZIONE DEL COSTO COMPLESSIVO DEL PROGRAMMA

Voci di costo	**Totale** (Euro)	**di cui a carico dei fondi ministeriali** (Euro)
1. Personale dipendente	______	**NULLA**
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio	______	______
3. Attrezzature e Tecnologie	______	______
4. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.	______	______
5. Spese generali delle strutture coinvolte	______	______
TOTALE	______	______

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico del Programma (max 1 pagina)
(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

MODULO 2 BIS: *DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA*

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le unità operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA ______________________________

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: ______________________________

struttura di appartenenza : ______________________________ funzione: ______________

indirizzo : ______________________________

N. tel: ______________ N. fax: ______________

indirizzo E-mail: ______________________________

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: ______________________________

OBIETTIVO FINALE DEL CONTRIBUTO AL PROGRAMMA (max 20 righe)

____

CRITERI E INDICATORI PER LA VERIFICA DEI RISULTATI FINALI RAGGIUNTI (max 5 righe)

____

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

Voci di costo e breve descrizione	**Totale** (Euro)	**di cui a carico dei fondi ministeriali** (Euro)
1. Personale dipendente	______	**NULLA**
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio	______	______
3. Attrezzature e Tecnologie	______	______
4.Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.	______	______
5. Spese generali delle strutture coinvolte	______	______
TOTALE	______	______

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa (max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

03A07943

DELIBERAZIONE 22 maggio 2003.

Accordo tra Governo, regioni, province autonome di Trento e di Bolzano, comuni, province e comunità montane sui «Criteri di massima sulla dotazione di farmaci e dispositivi medici di un posto medico avanzato di II livello utilizzabile in caso di catastrofe».

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visto l'art. 9, comma 2 lettera *c)*, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, il quale prevede che la Conferenza unificata promuove e sancisce accordi tra Governo, regioni, province, comuni e comunità montane, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere in collaborazione attività di interesse comune;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 13 febbraio 2001 recante: «Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi», in attuazione dell'art. 2, comma 1, lettera *c)* della legge 24 febbraio 1992, n. 225, con il quale è stato adottato, previa intesa con la Conferenza unificata (repertorio atti n. 367 del 23 novembre 2000), il modello di pianificazione sanitaria da mettere in atto per fronteggiare le emergenze e coordinare gli interventi di soccorso sanitario;

Visto lo schema di accordo in oggetto trasmesso dal Dipartimento della protezione civile della Presidenza del Consiglio dei Ministri con nota del 26 febbraio 2003, che segue e completa quanto già contenuto nel predetto decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, con particolare riferimento alla definizione dei criteri generali per la gestione dei medicinali e dei dispositivi medici nelle maxi-emergenze, al fine di individuare, d'intesa con le Regioni e le autonomie locali, un livello minimo di dotazione e di organizzazione comune su tutto il territorio nazionale, tale da garantire un razionale utilizzo ed approvvigionamento dei materiali in caso di catastrofe;

Considerato che, in sede tecnica il 3 aprile 2003, sono state concordate delle modifiche al testo del provvedimento e, che con successiva nota del 28 aprile 2003, il Dipartimento della protezione civile ne ha trasmesso il testo definitivo, sul quale, con nota del 12 maggio 2003 la regione Veneto a nome del coordinamento interregionale ha comunicato l'avviso favorevole delle regioni;

Considerato che, nel corso dell'odierna seduta di questa conferenza, i presidenti delle regioni, dell'ANCI, dell'UPI e dell'UNCEM hanno espresso avviso favorevole all'accordo;

Acquisito l'assenso del Governo, delle regioni Governo e regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, comuni, province e comunità montane ai sensi dell'art. 9, comma 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281;

Sancisce il seguente accordo tra il Governo, le regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, i comuni, le province e le comunità montane;

Considerato che, con il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 13 febbraio 2001 recante: «Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi», in attuazione dell'articolo 2, comma 1, lettera *c)* della legge 24 febbraio 1992, n. 225, è stato adottato il modello di pianificazione sanitaria da mettere in atto per fronteggiare le emergenze e coordinare gli interventi di soccorso sanitario;

Considerato altresì che, con il suddetto decreto, si auspicava che ogni regione, a seconda delle caratteristiche e dei rischi del territorio, fosse dotata di una o più strutture mobili, con funzioni di Posto medico avanzato (PMA), di immediata mobilitazione, rapidamente attrezzabili, che potessero offrire un riparo dagli agenti atmosferici e costituissero un punto materiale di riferimento per la catena dei soccorsi consentendo di applicare, per quanto realisticamente possibile, tecniche di supporto avanzato delle funzioni vitali per la sopravvivenza a breve termine dei feriti;

Valutata pertanto la necessità di un'organizzazione razionale dell'approvvigionamento di medicinali e di dispositivi medici destinati al soccorso delle popolazioni colpite da una calamità, al fine di migliorare l'efficacia e l'efficienza dell'intervento ed al tempo stesso contenere lo spreco di risorse;

Ritenuto infine necessario definire i criteri generali per la gestione dei medicinali e dei dispositivi medici nelle maxiemergenze, al fine di individuare, d'intesa con le regioni e le autonomie locali, un livello minimo di dotazione e di organizzazione comune su tutto il territorio nazionale necessaria al funzionamento di un posto medico avanzato, tale da garantire un razionale utilizzo ed approvvigionamento dei materiali in caso di catastrofe;

Il Governo, le regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, i comuni, le province e le comunità montane convengono sul documento recante «Criteri di massima sulla dotazione di farmaci e dispostivi medici di un posto medico avanzato di secondo livello utilizzabile in caso di catastrofe», che, allegato sub *A)* al presente atto, ne costituisce parte integrante.

Roma, 22 maggio 2003

Il presidente: La Loggia

Il segretario: Carpino

ALLEGATO *A)*

Criteri di massima sulla dotazione di farmaci e dispositivi medici di un Posto Medico Avanzato di II livello utilizzabile in caso di catastrofe

1.Introduzione

Il presente documento riporta le raccomandazioni per la risposta immediata in caso di catastrofe, fermo restando l'autonomia delle singole Regioni per ciò che attiene i modelli organizzativi più consoni alle specifiche realtà territoriali.

Nel corso delle grandi emergenze che si sono prodotte negli ultimi decenni, sia sul territorio nazionale sia in ambito internazionale, è emersa la necessità di un'organizzazione razionale dell'approvvigionamento di medicinali e di dispositivi medici destinati al soccorso delle popolazioni colpite da una calamità, al fine di migliorare l'efficacia e l'efficienza dell'intervento ed al tempo stesso contenere lo spreco di risorse.

L'invio di prodotti non essenziali o comunque non rispondenti ai bisogni reali della popolazione da assistere, confezionati singolarmente con difficoltà di catalogazione in tempi brevi, scaduti, prossimi alla scadenza o conservati in maniera non idonea, comporta un aggravio dell'organizzazione dei soccorsi, una riduzione dell'efficacia dell'assistenza ed un'inevitabile perdita economica dovuta allo spreco di materiale ed alla necessità di smaltire i prodotti non utilizzati.

Il Dipartimento della Protezione Civile, nell'intento di definire dei criteri generali e razionalizzare la gestione dei medicinali e dei dispositivi medici nelle maxiemergenze, ha redatto questo documento considerando necessario, pur nell'ambito della autonomia di cui devono disporre i diversi soggetti deputati alla pianificazione e gestione delle emergenze, indicare un livello minimo di dotazione e organizzazione comune su tutto il territorio nazionale in modo da consentire un razionale utilizzo ed approvvigionamento dei materiali in caso di catastrofe.

A tal fine nel presente documento viene definita la dotazione necessaria al funzionamento di un Posto Medico Avanzato (P.M.A.) completando sotto questo nuovo profilo, quanto contenuto nei "Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi" approvati nel corso della Conferenza Unificata del 23 novembre 2000(repertorio atti n.367) e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 maggio 2001 n.116

Il documento, tra l'altro, recita ".....E' auspicabile che ogni Regione, a seconda delle caratteristiche e dei rischi del territorio, sia dotata di una o più strutture mobili, con funzioni di PMA, di immediata mobilitazione, rapidamente attrezzabili, che possano offrire un riparo dagli agenti atmosferici e costituiscano un punto materiale di riferimento per la catena dei soccorsi consentendo di applicare, per quanto è realisticamente possibile, tecniche di supporto avanzato delle funzioni vitali per la sopravvivenza a breve termine dei feriti......".

In base a tale definizione, consultata la letteratura internazionale abbastanza povera in materia di dati epidemiologici, tenendo conto delle esperienze maturate negli anni a seguito di emergenze di rilievo verificatesi nel nostro Paese e soprattutto delle dotazioni già in uso in alcuni Servizi 118, è stato calcolato il fabbisogno di farmaci e di dispositivi medici necessari al funzionamento di un P.M.A da utilizzare a fronte di uno scenario catastrofico. Si è tenuto inoltre in considerazione che in linea di massima nel nostro Paese la prima fase dell'emergenza raramente si prolunga oltre le prime giornate, dopo le quali si comincia ad avere un graduale ritorno alla normalità e quindi alla funzionalità delle strutture sanitarie territoriali.

Questo P.M.A., che possiamo definire di 2° livello per distinguerlo dal P.M.A. ordinariamente gestito dal 118, è studiato per essere impiegato nelle emergenze di tipo c) cioè in quelle situazioni che travalicano le possibilità di risposta delle strutture locali (Art. 2 Legge n. 225 del 24 febbraio 1992). Tale struttura dovrà:

- essere pronta all'impiego nel più breve tempo possibile dall'allarme (3-4 h.);
- essere in grado di trattare 50 pazienti con codice di gravità rosso-giallo nell'arco di 24 ore e per tre giorni;
- avere 72 h. di autonomia operativa.

Per avere la sicurezza dell'idoneità dei prodotti, sia sotto il profilo della conservazione che della loro validità, ed in base a considerazioni di carattere economico, si ritiene opportuno affidare l'approvvigionamento del P.M.A. di 2° livello ad una farmacia ospedaliera individuata da ogni singola Regione tenendo conto degli aspetti logistici, per il buon funzionamento del PMA, e degli elementi territoriali e previsionali dei rischi.

Eventuali interventi in ambito internazionale dovranno presupporre una diversa organizzazione del P.M.A. di 2° livello, di concerto con il Ministero degli Esteri e tenendo conto delle linee- guida dell'O.M.S.

La dotazione prevista nel seguente documento non è applicabile alla gestione di emergenze derivanti da attacchi terroristici con impiego di agenti chimici, biologici e nucleari, incidenti industriali rilevanti o rilascio di sostanze radioattive.

Il Prontuario contenuto nel documento, si propone quindi di:

1. fornire un elenco di farmaci e di dispositivi medici essenziali al funzionamento di un P.M.A. di 2° livello;
2. razionalizzare e facilitare le operazioni di reperimento di farmaci e materiale sanitario all'atto di un'emergenza;
3. consentire, attraverso la dotazione standard dei materiali, la rotazione di squadre sanitarie di diversa provenienza garantendo comunque una continuità qualitativa e quantitativa dell'assistenza;
4. favorire la pianificazione delle scorte dei farmaci e dispositivi medici utili anche per emergenze intraospedaliere.

2. Posto Medico Avanzato (P.M.A.) di 2° livello

Il P.M.A. viene definito nel documento recante: "Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi", approvati dalla Conferenza Unificata del 23 novembre 2000 (repertorio atti n.367) e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 maggio 2001 n.116 ,come un "dispositivo funzionale di selezione e trattamento sanitario delle vittime, localizzato ai margini esterni dell'area di sicurezza o in una zona centrale rispetto al fronte dell'evento..." che "..può essere sia una struttura che un'area funzionale

dove radunare le vittime, concentrare le risorse di primo trattamento, effettuare il triage ed organizzare l'evacuazione sanitaria dei feriti nei centri ospedalieri più idonei".

E' in uso ormai corrente denominare P.M.A. una struttura attendata, di rapidissimo impiego, generalmente gestita dalla Centrale operativa 118 attraverso personale formato ad operare nell'ambito dell'emergenza/urgenza, che viene utilizzata per il tempo necessario a stabilizzare i feriti gravi prima del loro trasferimento in ospedale.

Questo P.M.A., normalmente organizzato per trattare circa 10 feriti in codice di gravità giallo e rosso e che viene generalmente allestito in caso di "catastrofe ad effetto limitato" "....caratterizzata cioè dall'integrità delle strutture di soccorso esistenti nonché dalla limitata estensione, nel tempo, delle operazioni di soccorso valutata a meno di 12 h.", presenta quindi le seguenti caratteristiche:

- capacità di trattamento limitata (10 pazienti);
- impiego rapido (entro 1 h.);
- durata limitata dell'intervento (max. 12 h.).

Con il termine di P.M.A. di 2° livello si definisce invece una struttura mobile che, dovendo essere impiegata in emergenze di tipo c) (art. 2 Legge n.225 del 24 febbraio 1992), aggiunge alle caratteristiche di rapidità di base, la capacità di assicurare alle vittime di una catastrofe gli interventi salvavita per un maggior numero di giorni.

Gli effetti di una calamità naturale con un forte impatto sulla popolazione e sull'ambiente (tipicamente un terremoto di magnitudo elevata) impongono la disponibilità di strutture campali che alla rapidità di invio ed allestimento, assommino la capacità di "funzionare" in autonomia per 72 ore, in modo da coprire la fase che segue immediatamente l'evento disastroso e consentire il recupero e il trattamento dei feriti critici.

Studi sull'epidemiologia dei disastri dimostrano che la maggior parte delle vittime muore, per i traumi riportati, entro le prime 72 ore con un picco di decessi massimo entro le prime 12 ore. E' quindi ragionevole presupporre che in caso di un terremoto di notevole entità si debba procedere all'installazione di più strutture da campo entro le primissime ore allo scopo di praticare manovre di stabilizzazione alle vittime del disastro.

All'allestimento dei P.M.A. in dotazione alle centrali operative 118 limitrofe all'area di interesse, faranno quindi seguito i P.M.A. di 2° livello che assieme alle Unità mobili medico-chirurgiche "...forniranno un livello di cure intermedie tra il primissimo soccorso ed il trattamento definitivo... , come indicato nel documento recante: "Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi", approvati dalla Conferenza Unificata del 23 novembre 2000 (repertorio atti n.367) e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 maggio 2001 n.116.

Si è considerato inoltre che, dopo le prime giornate, i soccorsi sanitari saranno nelle condizioni di comprendere strutture sanitarie più complesse, quali gli ospedali da campo, e sarà possibile la ripresa almeno parziale della funzionalità delle strutture sanitarie del territorio circostante.

Di conseguenza è stato ipotizzato un P.M.A. di 2° livello che, gestito da personale reperibile nel giro di 3 –4 ore dall'allarme, operi in piena autonomia per 3 giorni e tratta, nell'arco di una giornata, 50 feriti con codice di gravità Rosso e Giallo.

Non sono stati presi in considerazione i materiali necessari al trattamento di patologie minori riferibili a pazienti con codice Verde, lasciando alle autorità responsabili il loro approvvigionamento.

2.1 Funzioni ed organizzazione del P.M.A di 2° livello

Per ridurre significativamente la mortalità tra le vittime di un disastro occorre quindi:

- intervenire "in situ" in tempi compatibili con le possibilità di sopravvivenza dei feriti;
- disporre di unità campali totalmente autonome e agili per permettere, in tempi brevi, di essere facilmente trasportate ed installate là dove è necessario;
- attrezzare dette unità con idonei farmaci e strumentazione per i trattamenti indilazionabili;
- utilizzare personale esperto abituato ad operare in ambiente extraospedaliero nell'ambito dell'emergenza-urgenza ed a conoscenza della logistica di

funzionamento.E' opportuna la presenza anche di personale preparato nella psicotraumatologia da catastrofe.

Il P.M.A. di 2° livello, dovendo permanere sul territorio colpito da un disastro fino ad un massimo di 72 ore, sarà gestito da diverse figure specialistiche e potrà essere costituito da tensostrutture almeno per il triage, la stabilizzazione, l'evacuazione.

Inoltre, per poter svolgere i compiti assegnatigli dovrà:

- essere in vicinanza all'area dei soccorsi ma in zona di sicurezza, per salvaguardare l'incolumità di chi é impegnato nei soccorsi;
- essere vicino a vie di comunicazione stradali e possibilmente ad una piazzola di atterraggio per elicotteri;
- essere facilmente individuabile mediante cartelli segnaletici;
- avere l'entrata e l'uscita separate per canalizzare il flusso di vittime in un'unica direzione;
- avere adeguata illuminazione;
- usufruire di un idoneo sistema di tele-radio comunicazioni per garantire i collegamenti con le strutture sanitarie.

Tale P.M.A. deve essere composto da un numero adeguato di personale e strutturato in modo da garantire una attività senza soluzione di continuità. Tale attività comprende:

- la valutazione clinica ed il triage, più completo di quello sommario effettuato sul luogo dell'evento da parte dei soccorritori;
- la stabilizzazione delle vittime,
- la definizione delle modalità di evacuazione verso gli ospedali.

3. Organizzazione delle scorte

Come già detto nelle premesse, un aspetto rilevante della gestione di un P.M.A. è quello relativo all'organizzazione delle scorte di farmaci e dispositivi medici in vista di un'eventuale emergenza in modo da consentire:

- di essere immediatamente disponibili in stock standard;
- di essere adattate ad ogni tipologia di emergenza;
- di essere facilmente rinnovabili.

Per il conseguimento di tali obiettivi prioritari si è, quindi, delineata l'ipotesi di affidare l'accantonamento dei farmaci (allegato n.1), dei dispositivi medici (allegato n. 2) e dei disinfettanti (allegato n.3) ad una farmacia ospedaliera individuata dalla Regione.

Tale modello è stato ritenuto il più valido, per una serie di considerazioni:

- facilità e certezza di reperimento dei prodotti;
- utilizzo di farmacie già operative, senza ulteriore aggravio di lavoro per gli operatori;
- riduzione degli oneri finanziari, limitati alla prima acquisizione dei prodotti;
- riduzione degli sprechi, tramite l'inserimento dei prodotti nel normale ciclo di distribuzione prima della loro scadenza.

4 Conservazione farmaci e dispositivi medici

La conservazione dei farmaci e dei dispositivi medici verrà effettuata secondo le normative vigenti.

Il materiale sanitario, come indicato nel documento recante: "Criteri di massima per l'organizzazione dei soccorsi sanitari nelle catastrofi", approvati dalla Conferenza Unificata del 23 novembre 2000(repertorio atti n.367) e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 maggio 2001 n.116, verrà suddiviso in casse colore corrispondenti alla destinazione d'uso:

- materiale non sanitario (colore giallo);
- materiale per supporto cardiocircolatorio (colore rosso);
- materiale per supporto respiratorio (colore blu);
- materiali diversi (colore verde),

E' importante che all'esterno di ogni singolo contenitore sia riportato anche peso e volume.

Prodotti di infusione o materiale particolarmente pesante possono essere conservati su pallettes necessari al loro trasporto.

La suddivisione del materiale in lotti, di uguale contenuto, consente di avere immediatamente disponibile, in caso di emergenze di minore entità, il fabbisogno necessario al trattamento salvavita di un numero minore di pazienti.

Oltre alla dotazione di farmaci e dispositivi medici, il PMA dovrà disporre di idonee strutture logistiche minime come da elenco allegato n.4.

5 Formazione

Per garantire un'efficace gestione dell'emergenza, oltre all'impiego di squadre sanitarie specializzate a gestire emergenze extraospedaliere, è indispensabile un'adeguata formazione nel campo della medicina delle catastrofi di tutte le figure che verranno impiegate nel P.M.A. di 2° livello, dei farmacisti che dovranno gestire l'approvvigionamento di farmaci oltre che del personale degli ospedali che potranno essere coinvolti direttamente o indirettamente in una maxiemergenza.

I programmi formativi dovrebbero essere affiancati da esercitazioni e simulazioni di intervento per consentire un'integrazione funzionale interdisciplinare.

6. Struttura del Prontuario per un P.M.A. di 2° livello

Il prontuario è stato redatto tenendo conto della Lista dei Farmaci Essenziali contenuta nelle linee guida dell'OMS e valutando liste di farmaci e di dispositivi medici redatte da altri soggetti che operano nel settore.

La selezione finale per l'inclusione dei farmaci nel Prontuario delle Emergenze è stata effettuata sulla base delle evidenze scientifiche reperibili in letteratura.

Al fine di facilitare gli approvvigionamenti si è utilizzato il codice ATC (Anatomica, Terapeutica, Chimica) che identifica ogni farmaco ed un elenco descrittivo dei dispositivi medici e dei disinfettanti

I farmaci (Allegato 1) sono stati suddivisi per classi terapeutiche riportando:

- principi attivi in commercio in Italia;
- dosaggi e formulazioni presenti in Italia;
- via di somministrazione ;
- indicazioni generiche sulla posologia;
- modalità di conservazione, quando necessarie;
- fase in cui il farmaco deve essere immediatamente disponibile;
- quantità da accantonare.

Nello stesso Allegato 1 sono riportati gli antidoti.

Gli antidoti:

- tossico;
- antidoto;
- via di somministrazione;
- posologia;
- note;
- quantità.

I disinfettanti e antisettici (Allegato 2)

- principio attivo;
- prodotti disponibili;
- indicazioni e applicazioni;
- caratteristiche;
- norme di conservazione e stabilità;
- avvertenze quantità da accantonare.

Al documento è allegato, inoltre, l'elenco dei dispositivi medici (Allegato 3) ed il fabbisogno minimo di attrezzature logistiche (Allegato 4) che sono indispensabili per la gestione funzionale del P.M.A. di 2° livello.

Il documento dovrà essere revisionato una volta ogni anno per consentire l'aggiornamento dei prodotti sulla base dell'evoluzione terapeutica

Il documento potrà essere sottoposto a modifiche anticipate qualora l'esperienza in emergenze ne consigli delle correzioni.

ALLEGATO 1 - *Farmaci*

FARMACI				
CODICE ATC E PRINCIPIO ATTIVO	**FORMA FARMACEUTICA**	**POSOLOGIA-INDICAZIONI**	**PRECAUZIONI**	**QUANTITA'**
ANALGESICI NON OPPIOIDI				
M01AB DICLOFENAC SODICO	F. i.m. 75 mg/3 ml	Dose i.m : 75 mg 2 volte al giorno		**F.: n° 150**
	Cp. 50 mg			**Cp.: n° 300**
N02BE PARACETAMOLO	Gocce	Adulti: 500mg 2/3 die; dosaggio pediatrico: 0-1 anno 125mg 2/3 volte die		**Flac. N° 5**
	Sup. 125 mg			**Supp. 125 mg, n° 10**
ANALGESICI OPPIOIDI				
N02AA01 MORFINA CLORIDRATO	F. iv/im 10 mg/ml		Sostanza ad azione stupefacente o psicotropa(DPR 390/90 e successive modificazioni)	**F.:n° 450**
NO5BA01 DIAZEPAM	Soluz. Os. 0,5%, 30 ml	Adulti: 2-10 mg 3-4/die; dosaggio pediatrico: 0,1-0,8 mg/Kg/die		**Sol. os n° 25**
NO5CD08 MIDAZOLAM		Adulti: 0,07-0,1mg/Kg; dosaggio pediatrico: 0,15-0,20 mg/Kg		
	F. iv/im 15 mg/3 ml			**F: n°100**
NO5AX MICRONOAN	Microclismi 10 mg/2.5 ml			**n. 20 conf.**

CODICE ATC E PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
ANTIALLERGICI				
C01CA24 ADRENALINA	F. im/sc 1 mg/ml	Shock anafilattico: dose adulto. 0,5-1 mg; bambini 6-12 anni: 0,5 mg; bambini 1-5 anni: 0,1 mg per anno di età	Conservare a T° 2-8 °C	**F.: n° 150**
	Spray 400 dosi			**Fl.: n° 3**
H02AB IDROCORTISONE	F. 1 g	Accessi asmatici: dose 4 mg/die; In caso di edema crebrale, shock di varia natura, traumatismi emorragici, chirurgici, settici, cardiogeni e da ustioni, dose: 32-96 mg/die in 4-6		**F. n° 300**
C01CA04 DOPAMINA CLORIDRATO	F. Iv 200 mg/5 ml	Stati di shock di varia natura; le F. possono essere diluite in fisiologica, glucosata o Ringer	Diluita in soluzione fisiologica, glucosata o Ringer lattato rimane stabile per 24 h	**F.: n° 375**
ANTIASMATICI				
R03CC02-R03AK04 SALBUTAMOLO	F. Iv/im 0,5 mg/ml	Dose i.m.: 500 mcg, 8 mcg/Kg;		**F. n° 150**
	Aerosol dosato 20 mg 100 mcg/dose	Dose inal.: 200 mcg ogni 4-6 h		**Fl. Aerosol: n° 30**
ANTIEMICRANIA E ANTIAGGREGANTI				
N02BA01 ACIDO ACETILSALICILICO TAMPONATO	Cp. ca. 300 mg	1-2 cp. 2-3 volte al giorno	Non utilizzare in gravidanza	**Cp.: n° 60**
ANTIOXITOCICI				
G02CA49 ISOSSISUPRINA CLORIDRATO	F. Iv/im10 mg/2 ml			**F. n° 10**

CODICE ATC E PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
CARDIOVASCOLARI				
N01BB02 LIDOCAINA CLORIDRATO	F. 2%, 10 ml	**Antiaritmico e anest. locale**		**F: n° 150**
CO1DA08 ISOSORBIDE DINITRATO	Cp sl. 5 mg	**Vasodilatatore** Dose sublinguale: 2,5-10 mg ogni 2-3 h		**Cp. n° 100**
CO1DA02 NITROGLICERINA	Spray 0,4 mg/puff, 18 ml	**Vasodilatatore** Spray orale 0,4 mg/puff dose max 4 puff, 1,6 mg (ha una durata maggiore rispetto alle altre forme farmaceutiche)	Conservazione fiale: 15-30°C, protette dalla luce; Conservazione spray inferiore a 25°C	**Spray n° 2**
	Fl iv. 50 mg/50 ml	dose ev. 0.5-0.6mg/h		**Fl: n° 30**
CO1AA05 DIGOSSINA	F. iv 0,5 mg/2 ml	**Antiaritmico-nell'insufficienza cardiaca**		**F: n° 75**
	Gtt. 1 gtt. 0,5% 10 ml			**Gtt.: n°15confezioni**
CO8CA05 NIFEDIPINA	Gtt. 30 ml 2%	**Antipertensivo** 10-20 mg 3 volte al giorno		**Gtt.: n°20confezioni**
C01EB10 ADENOSINA	F. iv 6 mg/2 ml	**Antiaritmico-nell'insufficienza cardiaca.** Dose iniziale 3 mg iv		**F: n° 150**
[illegible]				
J01CR01 AMPICILLINA SULBACTAM	F. im 1,5 g	Dosaggio adulti: range 3-12 g/die; dosaggio pediatrico: 150 mg/Kg/die	In gravidanza somministrare solo in caso di effettiva necessità	**F.: n° 200**

CODICE ATC PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
DERMATOLOGICI: TOPICI- ANTIBATTERICI				
D06BA01 ARGENTO SULFADIAZINA	Pom. 1%, 180 g	Ustioni		**N° confezioni: 30**
DIURETICI				
C03CA01 FUROSEMIDE	Cp 25 mg	Nell'edema polmonare acuto: dosi di attacco tra 20-80 mg e.v., ripetibili		**Cp.: n° 300**
	F. iv 250 mg/25 ml			**F. n° 25**
	F. iv/im 20 mg, 2 ml			**F. n° 300**
	Sol. os 100 ml, 1%			**N° confezioni: 5**
COSTITUENTI DEL SANGUE E SOSTITUENTI DEL PLASMA				
BO5AA06 POLIGELINA	Fl iv 500 ml, 3,5%	Nello shock ipovolemico: 500-1000 ml alla velocità di 20-40 ml/min. Dose max: 20 ml/Kg/die		**Fl. n° 150**

CODICE ATC PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
GASTROINTESTINALI				
AO2BC INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA	F. iv	**Antiulcera**.In tutte le indicazioni registrate		**F.: n° 30**
AO3FA01 METOCLOPRAMIDE	F. Im/iv10 mg	**Antiemetici**.Controllo effetti della morfina. Adulti: 10mg 3 volte al giorno; bambini: 0,5mg/Kg/diemg/Kg/die	Non utilizzare in gravidanza (induzione contrazioni uterine)	**F.: n° 450**
AO3BB017 N-BUTILBROMURO DI JOSCINA	F. Im/iv 20 mg/1 ml	**Antispastici**. Dose Im/iv 20 mg, 3 volte al giorno		**F.: n° 450**
AO7DA03 LOPERAMIDE	Cp. 2 mg	**Diarrea acuta**: adulti 2 Cp, poi 1 Cp. dopo ciacuna evacuazione (dose max 8 cps); bambini 6-12 anni 1 Cp. **Diarrea cronica**: adulti 2 Cp./die, bambini 6-12 anni 1 Cp./die.		**Cp. n° 750**
IMMUNOGLOBULINE E SIERI				
JO6BB02 IMMUNOGLOBULINE ANTITETANO	F. im 500 U.I./2 ml		T° Conservazione. 2-8°C	**F.: n° 150**

CODICE ATC PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
INSULINA E ALTRI AGENTI ANTIDIABETICI				
AO10AB01 INSULINA UMANA MONOCOMPONENTE DA DNA RICOMBINANTE	Fl. iniet.. 100 UI/ml		T° Conservazione: 2-8°C	**Fl. n° 30**
MEDICAZIONE PREOPERATORIA E PROCEDURE PER SEDAZIONE A BREVE DURATA				
AO3BA01 ATROPINA SOLFATO	F. im/iv/sc 0,5 mg/ml	0,4-1,2 mg: nel caso di bradicardia marcata associata ad ipotensione : 0,5-1 mg	T° Conservazione: 2-8°C	**F. n° 150**
MIORILASSANTI E ANTICOLINESTERASICI				
MO3AB01 SUXAMETONIO	F. i.v. 500 mg/10 ml		T° Conservazione: 2-8°C	**F. n° 20**
MO3AC01 PANCURONIO	F. 4 mg/2 ml		T° Conservazione: 2-8°C	**F. n° 20**

CODICE ATC PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA-INDICAZIONI	PRECAUZIONI	QUANTITA'
PREPARAZIONI OFTALMICHE				
S01AA TOBRAMICINA	Pom. Oft. 5 gr, 0,3%	Agenti antiinfettivi		**N° 10 confezioni**
SO1HA02 OSSIBUPROCAINA CLORIDRATO	Gtt. oft.: 4 mg	**Anestetici Locali**.Anestesia di superficie a livello delle mucose; estrazione corpi estranei dalla cornea: 1 gtt. 3-4 volte in 3 min.	Interazioni con: nitrato d'argento, sali di mercurio, sostanze alcaline	**N° 30 confezioni**
SOLUZIONI INFUSIONALI				
BO5XA02 SODIO BICARBONATO 8,4%	Fl. 100 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 50**
B05BA03 SOLUZIONE GLUCOSATA: 5%	Fl. 500 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 50**
BO5BB01 RINGER LATTATO	Fl. 500 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 600**
BO5XA03 SOLUZIONE FISIOLOGICA: SODIO CLORURO 0,9%	Fl. 250 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 150**
	Fl. 500 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 300**
	Fl. 100 ml	Materiale infrangibile		**Fl. n° 50**
ANTIDOTI				
TOSSICO	**ANTIDOTO**	**POSOLOGIA**	**NOTE**	**QUANTITA'**
BENZODIAZEPINE	FLUMAZENIL: F. 1 mg/ml	Dose iniziale 0,2 mg		**Fl. n° 20**
OPPIACEI	NALOXONE: F. iv 400 mcg	Problemi respiratori legati all'uso della morfina.Dose iniziale800mcg		**Fl. n° 20**

DISINFETTANTI E ANTISETTICI

PRINCIPIO ATTIVO	PRODOTTI DISPONIBILI	INDICAZIONI-APPLICAZIONI	CARATTERISTICHE	NORME DI CONSERVAZIONE	AVVERTENZE
ACQUA OSSIGENATA 10 VOL.					
CLOREXIDINA	Soluzioni da diluire 20%, 5% in acqua; spazzoline imbevute con clorexidina	Concentrazioni d'uso 0,05%. Usi: a) Pulizia antisepsi mani e cute del paziente: clorexidina 4%+detergente, tempo di applicazione 1'-5'. b) Antisepsi cute detersa: clorexidina 0,5%+alcool 70%. c) Antisepsi ferite e ustioni: clorexidina 0,05%. d) Lavaggi vescicali: clorexidina 0,02%. e) Pulizia antisepsi esterna in ostetricia, ginecologia, urologia: clorexidina 1%+cetrimide. f) Pulizia antisepsi ferite sporche: clorexidina+cetrimide 3,3%. Disinfezione: clorexidina+sali di ammonio quaternario per la disinfezione di superfici e oggetti non critici	Attiva tra pH 5,5-8; trova maggior implengo in antisepsi. Associata ad un tensioattivo (es. cetrimide) è più stabile. L' alcool etilico ne potenzia l'attività	Conservare in recipienti opachi ben chiusi ; le soluzioni diluite possono essere contaminate, devono essere utilizzate entro 7 giorni	Viene inattivata da saponi e detergenti anionici. La cellulosa (es. filtri) assorbe clorexidina. Le sostanze organiche ne riducono l'attività.

DISINFETTANTI E ANTISETTICI

PRINCIPIO ATTIVO	PRODOTTI DISPONIBILI	INDICAZIONI-APPLICAZIONI	CARATTERISTICHE	NORME DI CONSERVAZIONE	AVVERTENZE
ALCOOL ETILICO	70% p/p, 80% v/v	Antisepsi: sfregamento mani per 1'; potenzia l'attività della clorexidina. Disinfezione: di medio livello per oggetti semicritici o critici; per le sue proprietà solventi viene utilizzato su superfici lisce o dure			Infiammabile
IODOPOVIDONE	Concentrazioni tra 5-10% (quota di iodio disponibile 0,5-1%)	Antisepsi: soluzioni al 7,5% per lavaggio antisettico e chirurgico delle mani, tempo di applicazione 2'-5', soluzioni al 5% per antisepsi preoperatoria su cute integra;antisepsi mucose e cute lesa; lavaggi intraperitoneali. Disinfezione ambientale: trattamento di superfici ed oggetti nelle aree a rischio	Agente biocida a rapida azione e ampio spettro. Presenta maggior attività in soluzioni acide o neutre e in soluzioni alcooliche. La temperatura (entro 40°C) favorisce la liberazione di iodio.Nelle soluzioni a concentrazione maggiore del 10% la quota di iodio libera diminuisce.		Incompatibilità con acetone e acqua ossigenata. Non deve essere utilizzato sui neonati

DISINFETTANTI E ANTISETTICI

PRINCIPIO ATTIVO	PRODOTTI DISPONIBILI	INDICAZIONI-APPLICAZIONI	CARATTERISTICHE	NORME DI CONSERVAZIONE	AVVERTENZE
IPOCLORITO DI CALCIO	Polvere con contenuto di cloro disponibile 20-40%; soluzione acquose 1:5 con titolo di cloro disponibile 6%	Decontaminazione di feci e urine: azione rapida ma breve. Potabilizzazione acquee: è preferibile utilizzare la Cloramina T, derivato organico del cloro perché ha una azione più lenta e più prolungata. Disinfezione ambientale: 200-250 ppm per superfici o oggetti già detersi; 1.000 ppm per superfici che non hanno subito gravi contaminazioni; >10.000 ppm oggetti contaminati con sangue.	Le soluzioni acquose sono fortemente alcaline e poco stabili	Le soluzioni acquose di ipoclorito vanno preparate al momento dell'uso	

DISINFETTANTI E ANTISETTICI					
PRINCIPIO ATTIVO	PRODOTTI DISPONIBILI	INDICAZIONI APPLICAZIONI	CARATTERISTICHE	NORME DI CONSERVAZIONE	AVVERTENZE
DERIVATI FENOLICI	Associazioni polifenoliche a diverse concentrazioni	Antisepsi: lavaggio antisettico mani. Disinfezione: livello intermedio-basso, impiego in aree non-critiche (10') o semicritiche (20'). Disinfezione ambientale: pavimenti, pareti, armadi. Decontaminazione: lavaggio di strumenti contaminati da HIV.	Presentano attività biocida quasi specifica, ogni derivato fenolico ha un suo spettro di attività, per questo nella pratica vengono utilizzate associazioni polifenoliche. Sono più attivi a pH neutro-acido		Incompatibilità con detergenti cationici. Vengono assorbiti da materiale poroso

DISINFETTANTI E ANTISETTICI

PRINCIPIO ATTIVO	PRODOTTI DISPONIBILI	INDICAZIONI APPLICAZIONI	CARATTERISTICHE	NORME DI CONSERVAZIONE	AVVERTENZE
ACIDO PERACETICO IN POLVERE		Dispositivo medico per la disinfezione dei dispositivi medici riutilizzabili. La polvere attiva è in grado di originare soluzioni disinfettanti per dispositivi medici quali strumenti chirurgici, inclusi quelli di impiego odontoiatrico, dispositivi medici a fibre ottiche quali endoscopi, broncoscopi, laparoscopi, tubi respiratori, apparecchi di anestesia	Va diluito con acqua di rubinetto al momento dell'uso, secondo i dosaggi sottoindicati: 5 g per litro di acqua a temperatura 28°-30° C per ottenere soluzioni disinfettanti ad alto livello; 20 g per litro di acqua tiepida (38°C circa) per ottenere soluzioni sterilizzanti. Attendere da 10 a 30 minuti (azione sterilizzante) per consolidare l'attivazione, dopo i quali si può usare la soluzione. L'azione disinfettante si esplica per tempi di contatto fra i 5 e i 10 minuti.	Conservare in recipienti ben chiusi. La soluzione ha effetto anticorrosivo, anticalcare e antiridepositante. Le superfici dei dispositivi medici disinfettati rimangono inalterate anche dopo i ripetuti trattamenti.	Le soluzioni non sono pericolose e non emettono vapori tossici ed irritanti. Evitare il contato con gli occhi. La soluzione è un composto altamente biodegradabile e pertanto non crea alcun problema nello smaltimento delle soluzioni disinfettanti esauste.

ALLEGATO 3 - *Dispositivi medici*

SET STRUMENTARIO MONOUSO		
DESCRIZIONE ARTICOLO	FORMA MISURE	QUANTITA' PER PMA
ABBASSALINGUA MONOUSO LEGNO		50
AGOCANNULA	14 G	300
	18 G	200
	20G	200
	22 G	200
AMBU+SET MASCHERINE (COMBIBAG PER ADULTI E BAMBINI)		5+5
APPARECCHIO PER LA DETERMINAZIONE DELLA GLICEMIA+STRISCE		1
ASPIRATORE MEDICALE DI SECRETI	SET CANNULA: media, mini, pool/R	5
ASSORBENTI IGIENICI		50
BACINELLE RENIFORMI MONOUSO		150
BARELLA A CUCCHIAIO CON CINTURE DI SICUREZZA		5
BARELLA D'EMERGENZA		5
BENDA GARZA T.12/8 ORLATA	h 10 cm circa	300
	h 10 cm circa	300
BENDE OCULARI NON STERILI		200
BISTURI MONOUSO STERILE	Lama 11	50
	Lama 20	50
BOBINE CARTA ASCIUGAMANI	300 m	5
BOMBOLE 0_2 DA L. 20		5
BORSA CALDO ISTANTANEO		50
CAMICE CHRURGICO STERILE	XL	50
CANNULA GUEDEL MONOUSO	N° 2	50
	N° 3	50
	N° 4	50
CARDIOMONITOR DEFRIBILLATORE		1

DESCRIZIONE ARTICOLO	FORMA MISURE	QUANTITA' PER PMA
CARTELLINI PER TRIAGE		200
CATETERE TORACICO	Con mandrino CH.16	50
	Con mandrino CH. 20	50
CATETERE VESCICALE FOLEY LATTICE	CH 16	50
	CH 18	50
CATGUT STERILE CON AGO	0.00	10
	0	10
	1	10
	2	10
CEROTTI TELATI	h 10 cm circa	150
COLLARE CERVICALE	Adulti pediatrici	30
COMPRESSA OCULARE STERILE ADESIVA		150
COPERTA ISOTERMICA		300
COTONE GESSI IN RULLO	20 cm	100
COTONE IDROFILO	1.000 g	5
DEFIBRILLATORE		1
DEFLUSSORE FLEBOCLISI C/ROLLER		300
ELETTRODI PER CARDIOMONITOR		150
FILI DI SETA CON AGO		50
FILTRI E TUBI CORRUGATI		20
FORBICE DA MEDICAZIONE		3
FORBICE PER TAGLIO ABITI		5
GARZA STERILE T.12/8 16 STRAT.	18 X 40 cm	500
GARZE NON STERILI	20 cm X 20 cm	10 kg
GUANTI LATTICE	Media	2000
	Grande	2000
IMMOBILIZZATORE PER SPALLA-BRACCIO	L	30
	XL	30
KIT CRICOTOMIA		50
LACCIO EMOSTATICO		5
LACCIO EMOSTATICO DI ESMARK O MARTIN		5

DESCRIZIONE ARTICOLO	FORME MISURE	QUANTITA' PER PMA
MAGLIA TUBOLARE	8 cm	5 CONFEZIONI
	10 cm	5 CONFEZIONI
LANCETTA PUNGIDITO STERILE		150
LENZUOLO IN TELA MONOUSO		150
MAGNETE PER ESTRAZIONE CORPI ESTRANEI FERROSI		2
MASCHERA OSSIGENOTERAPIA+ DILUITORE		50
MASCHERINE CHIRURGICHE MONOUSO		300
MASCHERINE ANTIBATTERICHE I E II LIVELLO		200
MATERASSINO A DEPRESSIONE		3
PADELLA MONOUSO		30
PANNOLONI RETTANGOLARI PER INCONTINENTI		100
PIASTRE PER DEFRIBRILLAZIONE SEMIAUTOMATICA E PACING		50
PAPPAGALLO MONOUSO		30
RASOIO MONOUSO PER TRICOTOMIA		50
RUBINETTO A TRE VIE STANDARD		50
SACCA PER LIQUIDI ORGANICI	2.000 ml tubo 130 cm	50
SACCA PER RECUPERO SALME		150
SACCHETTI RISERVA ASPIRATORE		30
SATURIMETRO		5
SCATOLE PORTARIFIUTI A RISCHIO		50
SET PER INTUBAZIONE		5
SFIGMOMANOMETRO A MERCURIO / MECCANICO		5
SIRINGA PLASTICA INSULINA STERILE	100 U/ ml	50
SIRINGA PLASTICA C/CATETERE	50 ml	50
SIRINGA PLASTICA STERILE	2,5 ml 22 G	300
	5 ml 22 G	300
	10 ml 21 G	300
SONDINO NASOGASTRICO	K30	50
	K 31	50
	K 32	50
SONDINO PER ASPIRAZIONE MONOUSO		50
STECCHE DI ZIMMER		150
STECCHE METALL. IMBOTT. PER DITA	50 cm	150

[illegible]	[illegible]	[illegible]
STERI-STRIP	6 mm X 100 mm	200
	6 mm X 75 mm	200
STETOFONENDOSCOPIO		5
TELO STERILE	70 X 180 cm	50
TELO DA TRASPORTO		30
TERMOMETRO CLINICO		15
TUBI ENDOTRACHEALI		50
[illegible]		
KIT PER CHIRURGIA	1 PINZA ADSON CHIRURGICA	100 PEZZI
	1 FORBICE MAYO	
	1 PORTA AGHI MAYO	
	2 MOSQUITO	
	4 GARZE	
	2 GUANTI	
	1 TELINO	
KIT PER MEDICAZIONE	1 PINZA STANDARD CHIRURGICA	100 PEZZI
	1 FORBICE MAYO	
	1 MOSQUITO	
	2 GARZE	
	2 GUANTI	
	1 TELINO	
KIT PER PRONTO SOCCORSO	1 PINZA THUMB ANATOMICA	100 PEZZI
	1 PINZA STANDARD CHIRURGICA	
	1 FORBICE MAYO	
	1 PORTAGHI MAYO	
	1 KOCKER	
	6 GARZE	
	2 GUANTI	
	1 TELINO	

ALLEGATO 4 - *Attrezzature logistiche*

ATTREZZATURE LOGISTICHE			
DESCRIZIONE ARTICOLO	FORME MISURE	CLASSIFICAZIONE	QUANTITÀ PER PMA
			PER 50 PAZIENTI BARELLATI
TENDE TIPO TUNNEL			
BRANDINE PIEGHEVOLI			N° 50
GRUPPO ELETTROGENO	3 Kw		1
TANICHE PER GASOLIO			
CAVI E LAMPADE PER ILLUMINAZIONE TENDE			
TELEFONO CELLULARE CON CARICABATTERIA			1
SEDIE PIEGHEVOLI			2
TAVOLINI PIEGHEVOLI			2
PENNE BIRO, BLOCCO NOTES, PENNARELLIINDELEBILI			
SCHEDE TRIAGE			200
CONTENITORI PER RIFIUTI SPECIALI(TIPO HALIBIX)			10
CONTENITORI PER RIFIUTI TAGLIENTI			10
MEGAFONO			1
ROTOLO NASTRO DI DELIMITAZIONE			1
TANICHE ACQUA POTABILE	20 LITRI		10
BICCHIERI DI PLASTICA			200
VIVERI AD ALTO CONTENUTO ENERGETICO	PER 3 GIORNI		PER 20 PERSONE
CASCHI CON LAMPADA FRONTALE			20
GUANTI DA LAVORO			20 PAIA
TORCE ELETTRICHE RICARICABILI			5
BATTERIE DI RISERVA PER LUCI FRONTALI E MEGAFONO			
FUMOGENI DI SEGNALAZIONE			10
SET UTENSILI	ACCETTA, GUANTI ANTIACIDO, ACCENDINO, FIAMMIFERI		

03A07944

DELIBERAZIONE 12 giugno 2003.

Schema di Accordo concernente le modalità di organizzazione dei corsi di formazione per i responsabili tecnici di operazioni di revisione periodica dei veicoli a motore, da adottarsi ai sensi dell'art. 240, comma 1, lettera *h)*, del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, e successive modificazioni.

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visto il decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 e, in particolare, l'art. 9, comma 2, lettera *b)*;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, e successive modificazioni e, in particolare l'art. 240, comma 1, lettera *h)*, che prevede il superamento di un apposito corso di formazione, organizzato secondo le modalità stabilite dal competente Dipartimento del Ministero delle infrastrutture e dei trasporti;

Tenuto conto delle competenze delle regioni e delle province autonome di Trento e Bolzano intervenute in materia di formazione professionale, in base alle modifiche al titolo V della Costituzione;

Ritenuta la necessità di garantire i requisiti minimi di qualificazione e professionalità dei soggetti responsabili delle operazioni di revisione periodica dei veicoli a motore;

Visto lo schema di Accordo predisposto dal Ministero delle infrastrutture e dei trasporti che recepisce le richieste delle regioni, dell'ANCI e dell'UPI espresse nel corso delle riunioni tecniche tenutesi presso la segreteria della Conferenza;

Visto il parere favorevole espresso dai presidenti delle regioni e delle province autonome nell'odierna seduta, con la richiesta di inserire, all'art. 2, comma 3, del testo dell'Accordo, dopo le parole «attestato di idoneità», le parole «o attestato di frequenza con idicazione dell'esito positivo»;

Visto l'avviso favorevole espresso dal Ministero delle infrastrutture e dei trasporti all'accoglimento della modifica richiesta;

Visto il parere favorevole espresso dall'ANCI e dall'UNCEM nel corso della seduta;

Sancisce accordo tra il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti, le regioni e le province, i comuni e le comunità montane, per la definizione delle modalità di organizzazione dei corsi di formazione per i responsabili tecnici delle operazioni di revisione periodica dei veicoli a motore, ai sensi dell'art. 240, comma 1, lettera *b)* del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, nei seguenti termini;

Art. 1.

Compiti delle regioni

1. Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, secondo i rispettivi ordinamenti ed ai sensi delle norme vigenti in materia di formazione, promuovono l'organizzazione, lo svolgimento ed il riconoscimento della validità dei corsi di formazione previsti dall'art. 240, comma 1, lettera *h)*, del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, secondo le modalità stabilite nel presente accordo, senza oneri a carico dello Stato.

Art. 2.

Svolgimento e superamento dei corsi

1. Per le operazioni di revisione periodica dei veicoli a motore, i corsi di formazione di cui all'art. 1 hanno una durata minima di trenta ore e vertono sulle materie di insegnamento indicate nell'allegato «A» al presente accordo.

2. Per le operazioni di revisione periodica dei soli motocicli e ciclomotori a due ruote, i corsi di formazione di cui all'art. 1 hanno una durata minima di ventiquattro ore e vertono sulle materie di insegnamento indicate nell'allegato «B» al presente accordo.

3. Al termine dei corsi di cui ai commi 1 e 2, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, secondo i rispettivi ordinamenti ed ai sensi delle norme vigenti in materia di formazione, rilasciano, ai partecipanti in possesso degli altri requisiti previsti dall'art. 240, comma 1, del decreto del Presidente della Repubblica n. 495 del 1992, previo superamento di un esame volto all'accertamento della idoneità professionale dei partecipanti medesimi, un attestato di idoneità o attestato di frequenza con indicazione dell'esito positivo.

4. Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano si impegnano a garantire, in seno alle Commissioni istituite per l'esame di cui al comma 3, la presenza di qualificati esperti designati dal Ministero delle infrastrutture e dei trasporti, dall'Unione Province Italiane e dall'Associazione Nazionale Comuni Italiani. Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano si impegnano altresì ad adottare misure idonee a garantire che la docenza dei corsi di cui ai commi 1 e 2 sia tenuta da qualificati esperti nelle materie di insegnamento.

Roma, 12 giugno 2003

Il presidente: La Loggia

Il segretario: Carpino

ALLEGATO A

Materie di insegnamento relative al corso di formazione professionale per responsabili tecnici di imprese e consorzi esercenti il servizio di revisione periodica dei veicoli a motore e dei loro rimorchi (durata minima trenta ore).

1º Modulo (durata minima dieci ore)

La disciolina giuridica del servizio di revisione:

normativa di riferimento e circolari esplicative;

l'autorizzaione all'esercizio del servizio di revisione: requisiti e regime delle responsabilità;

le attreature di revisione: obblighi, controlli periodici e straordinari;

il responsabile tecnico: requisiti, compiti e regime delle responsabilità;

nozioni in materia di classificazione dei veicoli, equipaggiamenti obbligatori e facoltatisvi, documenti di circolazione;

i controlli tecnici da eseguire sui veicoli e modalità di esecuzione;

i referti delle prove strumentali e dei controlli visivi;

le procedure amministrative connesse alle operazioni di revisione;

i controlli amministrativi e tecnici sul servizio di revisione;

il regime sanzionatorio.

2º Modulo (durata minima quattro ore)

Teoria applicata al processo di revisione:

introduzione alla strumentazione relativa al processo di revisione (linea collaudo);

gestione del software della linea collaudo;

interpretazione dei dati ottenuti araverso le attrezzature diagnostiche;

nozioni di meccanismi ed elettronica applicata alle ispezioni visive previste dal processo di revisione.

3º Modulo (durata minima otto ore)

Formazione pratica all'uso ed alla interpretazione dei dati e degli strumenti diagnostici:

banco di prova freni a rullo e piastre;

prova sospensioni;

prova giochi degli organi di direzione del veicolo;

fonometro per la misura del rumore prodotto dall'impianto di scarico e dall'avvisatore acustico;

centrafari;

opacimetro;

analizzatore gas di scarico.

4º Modulo (durata minima quattro ore)

La certificazione:

ISO 9000 ed i sistemi di qualità documentati;

l'organazione aziendale nell'ottica della qualità;

il controllo del processo produttivo;

la definizione e la pianificazione delle azioni correttive;

l'assistenza alla clientela;

la certificazione.

5º Modulo (durata minima quattro ore)

L'ambiente e la sicurezza nei centri di revisione:

cratteristiche e dimensioni dei locali;

sicurezza e salubrità dei luoghi di lavoro (decreto legislativo n. 626/1994).

ALLEGATO B

Materie di insegnamento relative al corso di formazione professionale per responsabili tecnici di imprese e consorzi esercenti il servizio di revisione periodica dei motoveicoli e dei ciclomotori (durata minima ventiquattro ore).

1º Modulo (durata minima otto ore)

La disciplina giuridica del servizio di revisione:

normativa di riferimento e circolari esplicative;

l'autoriazione all'esercizio del servizio di revisione: requisiti e regime delle responsabilità;

le attrezzature di revisione: obblighi, controlli periodici e straordinari;

il responsabile tecnico: requisiti, compiti e regime delle responsabilità;

nozioni in materia di classificazione dei veicoli, equipaggiamenti obbligatori e facoltativi e documenti di circolazione, con particolare riguardo ai motocicli ed ai ciclomotori;

i controlli tecnici da eseguire sui veicoli e modalità di esecuzione;

i referti delle prove strumentali e dei controlli visivi;

le procedure amministrative connesse alle operazioni di revisione;

i controlli amministrativi e tecnici sul servizio di revisione;

il regime sanzionatorio.

2º Modulo (durata minima quattro ore)

Teoria applicata ai processori revisione:

introduzione alla strumentazione relativa al processo di revisione (linea collaudo);

gestione del software della linea collaudo;

interpretazione dei dati ottenuti attraverso le attrezzature diagnostiche;

nozioni di meccanismi ed elettronica applicata alle ispezioni visive previste dal processo di revisione.

3º Modulo (durata minima otto ore)

Formazione pratica all'uso ed alla interpretazione dei dati e degli strumenti diagnostici:

banco di prova freni a rullo e piastre;

prova sospensioni;

prova giochi degli organi di direzione del veicolo;

fonometro per la misura del rumore prodotto dall'impianto di scarico e dall'avvisatore acustico;

provafari;

contagiri;

analizzatore gas di scarico.

4º Modulo (durata minima due ore)

La certificazione:

ISO 9000 ed i sistemi di qualità documentati;

l'organizzazione aziendale nell'ottica della qualità;

il controllo del processo produttivo;

la definizione e la pianificazione delle azioni correttive;

l'assistenza alla clientela;

la certificazione.

5º Modulo (durata minima due ore)

L'ambiente e la sicurezza nei centri di revisione:

caratteristiche e dimensioni del locali;

sicurezza e salubrità del luoghi di lavoro (decreto legislativo n. 626/1994).

03A07945

GIANFRANCO TATOZZI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(6501427/1) Roma, 2003 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
95024	**ACIREALE (CT)**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via Caronda, 8-10	095	7647982	7647982
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
70022	**ALTAMURA (BA)**	LIBRERIA JOLLY CART	Corso Vittorio Emanuele, 16	080	3141081	3141081
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
84012	**ANGRI (SA)**	CARTOLIBRERIA AMATO	Via dei Goti, 4	081	5132708	5132708
04011	**APRILIA (LT)**	CARTOLERIA SNIDARO	Via G. Verdi, 7	06	9258038	9258038
52100	**AREZZO**	LIBRERIA IL MILIONE	Via Spinello, 51	0575	24302	24302
52100	**AREZZO**	LIBRERIA PELLEGRINI	Piazza S. Francesco, 7	0575	22722	352986
83100	**AVELLINO**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Matteotti, 30/32	0825	30597	248957
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70122	**BARI**	LIBRERIA BRAIN STORMING	Via Nicolai, 10	080	5212845	5235470
70121	**BARI**	LIBRERIA UNIVERSITÀ E PROFESSIONI	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
82100	**BENEVENTO**	LIBRERIA MASONE	Viale Rettori, 71	0824	316737	313646
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	6415580	6415315
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
20091	**BRESSO (MI)**	CARTOLIBRERIA CORRIDONI	Via Corridoni, 11	02	66501325	66501325
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
93100	**CALTANISETTA**	LIBRERIA SCIASCIA	Corso Umberto I, 111	0934	21946	551366
81100	**CASERTA**	LIBRERIA GUIDA 3	Via Caduti sul Lavoro, 29/33	0823	351288	351288
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
84013	**CAVA DEI TIRRENI (SA)**	LIBRERIA RONDINELLA	Corso Umberto I, 245	089	341590	341590
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
87100	**COSENZA**	BUFFETTI BUSINESS	Via C. Gabrieli (ex via Sicilia)	0984	408763	408779
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
06034	**FOLIGNO (PG)**	LIBRERIA LUNA	Via Gramsci, 41	0742	344968	344968
03100	**FROSINONE**	L'EDICOLA	Via Tiburtina, 224	0775	270161	270161
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684
20121	**MILANO**	FOROBONAPARTE	Foro Buonaparte, 53	02	8635971	874420
70056	**MOLFETTA (BA)**	LIBRERIA IL GHIGNO	Via Campanella, 24	080	3971365	3971365

Segue: LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
80139	**NAPOLI**	LIBRERIA MAJOLO PAOLO	Via C. Muzy, 7	081	282543	269898
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO	Via Tommaso Caravita, 30	081	5800765	5521954
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA GUIDA 1	Via Portalba, 20/23	081	446377	451883
80129	**NAPOLI**	LIBRERIA GUIDA 2	Via Merliani, 118	081	5560170	5785527
84014	**NOCERA INF. (SA)**	LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO	Via Fava, 51	081	5177752	5152270
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90128	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Via Ruggero Settimo, 37	091	589442	331992
90145	**PALERMO**	LIBRERIA COMMISSIONARIA G. CICALA INGUAGGIATO	Via Galileo Galilei, 9	091	6828169	6822577
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6172483
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06121	**PERUGIA**	LIBRERIA NATALE SIMONELLI	Corso Vannucci, 82	075	5723744	5734310
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00195	**ROMA**	COMMISSIONARIA CIAMPI	Viale Carso, 55-57	06	37514396	37353442
00195	**ROMA**	LIBRERIA MEDICHINI CLODIO	Piazzale Clodio, 26 A/B/C	06	39741182	39741156
00161	**ROMA**	L'UNIVERSITARIA	Viale Ippocrate, 99	06	4441229	4450613
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
45100	**ROVIGO**	CARTOLIBRERIA PAVANELLO	Piazza Vittorio Emanuele, 2	0425	24056	24056
84100	**SALERNO**	LIBRERIA GUIDA 3	Corso Garibaldi, 142	089	254218	254218
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
07100	**SASSARI**	MESSAGGERIE SARDE LIBRI & COSE	Piazza Castello, 11	079	230028	238183
96100	**SIRACUSA**	LA LIBRERIA	Piazza Euripide, 22	0931	22706	22706
10121	**TORINO**	LIBRERIA DEGLI UFFICI	Corso Vinzaglio, 11	011	531207	531207
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
21100	**VARESE**	LIBRERIA PIROLA	Via Albuzzi, 8	0332	231386	830762
37122	**VERONA**	LIBRERIA L.E.G.I.S.	Via Pallone 20/c	045	8009525	8038392
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **— presso le Librerie concessionarie indicate.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Gestione Gazzetta Ufficiale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale **n. 16716029.**
Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035